

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

- **RINIALER COMPRIMIDOS**
- **RINIALER SOLUCIÓN ORAL**

Rinialer 10 mg comprimidos

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rinialer 10 mg comprimidos

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene:

10 mg de rupatadina (como fumarato)

Excipiente con efecto conocido: lactosa 58 mg como lactosa monohidrato

Para la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Comprimidos redondos de color salmón claro.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento sintomático de la rinitis alérgica y la urticaria en adultos y adolescentes (mayores de 12 años).

4.2 Posología y forma de administración

Adultos y adolescentes (mayores de 12 años)

La dosis recomendada es de 10 mg (un comprimido) una vez al día, con o sin alimento.

Ancianos

Rupatadina debe utilizarse con precaución en pacientes ancianos (ver sección 4.4).

Pacientes pediátricos

Rupatadina 10 mg Comprimidos no está recomendado para uso en niños menores de 12 años. En niños de 2 a 11 años se recomienda la administración de rupatadina 1 mg/ml solución oral.

Pacientes con insuficiencia renal o hepática

Dado que no hay experiencia clínica en pacientes con insuficiencia renal o hepática, actualmente no se recomienda el uso de Rupatadina 10 mg Comprimidos en estos pacientes.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

No se recomienda la administración de rupatadina con zumo de pomelo (ver sección 4.5).

Debe evitarse la combinación de rupatadina con inhibidores potentes del CYP3A4 y debe administrarse con precaución con inhibidores moderados del CYP3A4 (ver sección 4.5).

Puede requerirse el ajuste de la dosis de sustratos susceptibles del CYP3A4 (por ejemplo, simvastatina, lovastatina) y sustratos del CYP3A4 con estrecho índice terapéutico (por ejemplo ciclosporina, tacrolimus, sirolimus, everolimus, cisaprida), ya que rupatadina puede incrementar las concentraciones plasmáticas de estos fármacos (ver sección 4.5)

Los efectos cardíacos de rupatadina se evaluaron en un estudio sobre el intervalo QT/QTc. Dosis de hasta 10 veces la dosis terapéutica de rupatadina no produjeron ningún efecto negativo en el ECG y por lo tanto no se esperan alteraciones cardíacas. Sin embargo, rupatadina debe utilizarse con precaución en pacientes con prolongación del intervalo QT, hipocaliemia, así como en pacientes con condiciones proarrítmicas tales como bradicardia clínicamente relevante o isquemia miocárdica aguda.

Rupatadina 10 mg Comprimidos debe utilizarse con precaución en pacientes ancianos (más de 65 años). Aunque en los ensayos clínicos realizados no se observaron diferencias en la eficacia o seguridad, debido al bajo número de pacientes ancianos incluidos, no puede excluirse una mayor sensibilidad en algunos individuos (ver sección 5.2).

Respecto a su uso en menores de 12 años y en pacientes con insuficiencia renal o hepática, ver sección 4.2.

Debido a que Rupatadina 10 mg Comprimidos contiene lactosa monohidrato, los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los estudios de interacción se han realizado en adultos y adolescentes (mayores de 12 años) con rupatadina 10 mg comprimidos.

Efectos de otros fármacos sobre rupatadina

La administración concomitante con inhibidores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, itraconazol, ketoconazol, voriconazol, posaconazol, inhibidores de la proteasa HIV, claritromicina, nefazodona) debe ser evitada y la administración concomitante con inhibidores moderados del CYP3A4 (eritromicina, fluconazol, diltiazem) debe ser utilizada con precaución.

La administración concomitante de 20 mg de rupatadina y ketoconazol o eritromicina aumenta 10 veces y 2-3 veces respectivamente la exposición sistémica a rupatadina. Estas modificaciones no se acompañaron de efectos en el intervalo QT ni se asociaron con un aumento de las reacciones adversas en comparación con los fármacos administrados por separado.

Interacción con zumo de pomelo: La administración concomitante con zumo de pomelo aumentó 3,5 veces la exposición sistémica a rupatadina. No debería tomarse conjuntamente zumo de pomelo con rupatadina.

Efectos de rupatadina sobre otros fármacos

Se debe tener precaución cuando rupatadina se administra concomitantemente con otros fármacos metabolizados con una estrecha ventana terapéutica puesto que el conocimiento del efecto de rupatadina sobre otros fármacos es limitado.

Interacción con alcohol: La administración concomitante de alcohol y 10 mg de rupatadina produjo efectos marginales en algunos test de la función psicomotora que no fueron significativamente distintos a los efectos producidos por la ingesta única de alcohol. Con una dosis de 20 mg de rupatadina se observó un

incremento de los efectos producidos por el alcohol.

Interacciones con otros depresores del Sistema Nervioso Central (SNC): Como ocurre con otros antihistamínicos, no puede excluirse la interacción con fármacos depresores del Sistema Nervioso Central.

Interacción con estatinas: Se han notificado excepcionalmente aumentos asintomáticos de CPK con rupatadina en ensayos clínicos. El riesgo de interacción con estatinas, algunas de las cuales se metabolizan también por el citocromo P450 isoenzima CYP3A4, es desconocido. Por tanto, rupatadina debería utilizarse con precaución cuando se administre conjuntamente con estatinas.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Se dispone de datos limitados relativos al uso de rupatadina en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de rupatadina durante el embarazo.

Lactancia

Rupatadina se excreta en la leche materna animal. Se desconoce si rupatadina se excreta en la leche materna humana. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

No hay datos clínicos sobre fertilidad. Los estudios en animales han demostrado una reducción significativa de la fertilidad a niveles de exposición más altos que aquellos observados en humanos a dosis terapéuticas máximas (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Una dosis única de 10 mg de rupatadina no tuvo ninguna influencia sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. No obstante, el paciente deberá tener precaución al conducir o manejar maquinaria, hasta que no se establezca cómo le puede afectar la toma de rupatadina de forma individual.

4.8 Reacciones adversas

En estudios clínicos rupatadina 10 mg ha sido administrada a más de 2025 pacientes, de los cuales 120 recibieron rupatadina durante al menos 1 año.

Las reacciones adversas más frecuentes en los estudios clínicos controlados fueron somnolencia (9,5%), cefalea (6,9%) y fatiga (3,2%).

La mayoría de las reacciones adversas observadas en ensayos clínicos fueron de leves a moderadas y normalmente no fue necesaria la interrupción del tratamiento.

Las frecuencias de las reacciones adversas se asignan de la siguiente manera:

- *Frecuentes* ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)
- *Poco frecuentes* ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$)
- *Raras* ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)

La frecuencia de las reacciones adversas en los pacientes tratados con rupatadina comprimidos 10 mg durante los ensayos clínicos y las notificaciones espontáneas fue la siguiente:

- Infecciones e infestaciones
 - *Poco frecuentes*: Faringitis, Rinitis
- Trastornos del sistema inmunológico
 - *Raros*: Reacciones de hipersensibilidad (incluyendo reacciones anafilácticas, angioedema y urticaria)*
- Trastornos del metabolismo y de la nutrición
 - *Poco frecuentes*: Apetito aumentado
- Trastornos del sistema nervioso:
 - *Frecuentes*: Somnolencia, Cefalea, Mareo
 - *Poco frecuentes*: Alteración de la atención
- Trastornos cardiacos:
 - *Raros*: taquicardia y palpitaciones*
- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos
 - *Poco frecuentes*: Epistaxis, Sequedad nasal, Tos, Garganta seca, Dolor orofaríngeo
- Trastornos gastrointestinales
 - *Frecuentes*: Boca seca
 - *Poco frecuentes*: Náuseas, Dolor en la zona superior del abdomen, Diarrea, Dispepsia, Vómitos, Dolor abdominal, Estreñimiento
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
 - *Poco frecuentes*: Erupción
- Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo
 - *Poco frecuentes*: Dolor de espalda, Artralgia, Mialgia
- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración
 - *Frecuentes*: Fatiga, Astenia
 - *Poco frecuentes*: Sed, Malestar general, Pirexia, Irritabilidad
- Exploraciones complementarias
 - *Poco frecuentes*: Creatinfosfoquinasa en sangre elevada, Alanina aminotransferasa elevada, Aspartato aminotransferasa elevada, Prueba anormal de función hepática, Aumento de peso.

*Se ha registrado taquicardia, palpitaciones y reacciones de hipersensibilidad (incluyendo reacciones anafilácticas, angioedema y urticaria) durante la experiencia post-marketing con rupatadina 10 mg comprimidos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://notificaram.es>.

4.9 Sobredosis

No se han descrito casos de sobredosis. En un estudio de seguridad clínica, la administración de una dosis diaria de 100 mg de rupatadina durante 6 días fue bien tolerada, la reacción adversa más frecuente fue somnolencia.

Si se produce una ingestión accidental de dosis muy elevadas, debería ser tratada sintomáticamente estableciendo las medidas de soporte necesarias.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: otros antihistamínicos para uso sistémico, código ATC: R06A X28.

Rupatadina es un antihistamínico de segunda generación, antagonista de la histamina de acción prolongada, con una actividad selectiva por el receptor H_1 periférico. Algunos de los metabolitos (desloratadina y sus metabolitos hidroxilados) mantienen actividad antihistamínica, pudiendo contribuir en parte a la eficacia global del fármaco.

Estudios *in vitro* con rupatadina a concentración alta han mostrado la inhibición tanto de la desgranulación de mastocitos inducida por estímulos inmunológicos y no inmunológicos como de la liberación de citocinas, particularmente del factor de necrosis tumoral alfa (TNF_α) en mastocitos y monocitos humanos. La relevancia clínica de estas observaciones experimentales está todavía por confirmar.

En estudios clínicos en voluntarios (n=375) y en pacientes (n=2650) con rinitis alérgica y urticaria crónica idiopática, no se observaron efectos significativos en el electrocardiograma cuando se administró rupatadina en un rango de dosis de 2 a 100 mg .

Se estudió la urticaria idiopática crónica como modelo clínico de afecciones que cursan con urticaria, ya que la patofisiología subyacente es similar, con independencia de su etiología, y porque se puede reclutar a los pacientes crónicos más fácilmente de forma prospectiva. Como la liberación de histamina es un factor causal en todas las enfermedades con urticaria, se espera que rupatadina sea eficaz en el alivio sintomático de otras afecciones que cursan con urticaria, además de la urticaria idiopática crónica, tal y como se recomienda en las directrices clínicas.

En un estudio clínico controlado con placebo en pacientes diagnosticados de Urticaria Crónica Idiopática rupatadina demostró ser efectiva en la reducción de la media del prurito respecto al basal después de 4 semanas de tratamiento (los cambios respecto al valor basal fueron del 57,5% para el grupo tratado con rupatadina y del 44,9% para el grupo placebo) y en la disminución del valor medio de las pápulas (54,3% vs 39,7%)

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción y biodisponibilidad

Rupatadina se absorbe rápidamente después de su administración oral, con un t_{max} de aproximadamente 0,75 horas después de la ingesta. Su C_{max} media fue de 2,6 ng/ml después de una dosis oral única de 10 mg y de 4,6 ng/ml después de una dosis oral única de 20 mg. La farmacocinética de rupatadina fue lineal para una dosis entre 10 y 20 mg tras una dosis única y tras dosis repetidas. Después de 10 mg una vez al día durante 7 días, la C_{max} media fue de 3,8 ng/ml. La concentración plasmática siguió un descenso biexponencial con una semivida de eliminación de 5,9 horas. La unión de rupatadina a proteínas plasmáticas es del 98,5-99%.

No existen datos disponibles de la biodisponibilidad absoluta de rupatadina ya que nunca ha sido administrada por vía intravenosa a humanos.

Efecto de la ingesta de comida

La ingesta de alimento aumentó la exposición sistémica (AUC) a rupatadina en torno a un 23%. Las exposiciones a uno de sus metabolitos activos y al metabolito inactivo principal fueron prácticamente las mismas (disminución en torno a un 5% y 3% respectivamente). El tiempo hasta la concentración

plasmática máxima (t_{max}) de rupatadina se retrasó 1 hora. La concentración plasmática máxima (C_{max}) no resultó afectada por la ingesta de comida. Estas diferencias no fueron clínicamente relevantes.

Metabolismo y eliminación

En un estudio de excreción en humanos (40 mg de ^{14}C -rupatadina), el 34,6% de la radiactividad administrada se recuperó en la orina y el 60,9% en heces recogidas durante 7 días. Rupatadina se somete a un importante metabolismo presistémico, cuando se administra por vía oral. Las cantidades de principio activo inalterado encontrado en orina y heces fueron insignificantes, lo cual indica que la metabolización de rupatadina es prácticamente completa. Aproximadamente, los metabolitos activos desloratadina y otros derivados hidroxilados respectivamente representan el 27% y 48% del total de la exposición sistémica de las sustancias activas. Los estudios *in vitro* de metabolismo en microsomas hepáticos humanos indican que rupatadina es metabolizada principalmente por el citocromo P450 (CYP3A4).

Poblaciones especiales

En un estudio en voluntarios sanos en el que se compararon adultos jóvenes y ancianos, los valores de AUC y C_{max} de rupatadina fueron más elevados en ancianos que en adultos jóvenes. Esto se debe, probablemente, a un descenso en el metabolismo hepático de primer paso en ancianos. Estas diferencias no se observaron en los metabolitos analizados. La semivida eliminación de rupatadina en los voluntarios ancianos y jóvenes fue de 8,7 horas y 5,9 horas respectivamente. Como estos resultados tanto de rupatadina como de sus metabolitos no fueron clínicamente relevantes, se concluyó que no era necesario realizar un ajuste al emplear una dosis de 10 mg en ancianos.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos preclínicos no revelan la presencia de riesgos especiales en humanos basados en estudios convencionales de farmacología, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad y potencial carcinogénico.

Rupatadina, a dosis más de 100 veces superiores a la dosis clínicamente recomendada (10 mg), no prolongó el intervalo QTc, ni el QRS, ni produjo arritmias en varias especies animales como ratas, cobayos y perros. Rupatadina y uno de sus principales metabolitos activo en humanos, 3-hidroxidesloratadina, no afectaron el potencial de acción cardíaco en fibras de Purkinje aisladas de perro a concentraciones al menos 2000 veces por encima de la C_{max} alcanzada tras la administración de la dosis de 10 mg en humanos. En un estudio en el que se valoró el efecto sobre el canal HERG humano clonado, la rupatadina inhibió dicho canal a una concentración 1685 veces superior a la C_{max} obtenida tras la administración de 10 mg de rupatadina. Desloratadina, el metabolito con mayor actividad, no tiene efecto alguno a una concentración de 10 micromolar. Los estudios de distribución tisular en ratas con rupatadina marcada radiactivamente mostraron que rupatadina no se acumula en el tejido cardíaco.

En la rata se observó una reducción significativa de la fertilidad masculina y femenina a la dosis alta de 120 mg/kg/día, la cual dio lugar a una C_{max} 268 veces superior a la obtenida en humanos a dosis terapéuticas (10 mg/día). Se observó toxicidad fetal (retraso del crecimiento, osificación incompleta, hallazgos menores en el esqueleto) en ratas únicamente a dosis que mostraron toxicidad maternal (25 y 120 mg/kg/día). En conejos, no se observó evidencias de toxicidad en el desarrollo embrionario a dosis hasta 100 mg/kg/día. La dosis sin efectos adversos en el desarrollo se estableció en 5 mg/kg/día en ratas y en 100 mg/kg/día en conejos, lo cual significa una C_{max} 45 y 116 veces superior, respectivamente, que la obtenida en humanos a la dosis terapéuticas (10 mg/día).

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Almidón de maíz pregelatinizado

Rinialer 10 mg comprimidos

Celulosa microcristalina
Óxido de hierro rojo (E-172)
Óxido de hierro amarillo (E-172)
Lactosa monohidrato
Estearato de magnesio

6.2 Incompatibilidades

No aplicable.

6.3 Período de validez

3 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar el blíster en el embalaje exterior para preservar los comprimidos de la luz.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blíster de PVC/PVDC/aluminio.

Envases de 15 y 20 comprimidos. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Ninguna especial.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

J. Uriach & Cía., S.A.
Av. Camí Reial 51-57
08184 Palau-solità i Plegamans (Barcelona-España)
Teléfono: 93 864 96 92
Fax: 93 864 66 06
E-mail: corp@uriach.com

8. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

65367

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN / RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha autorización: 23 Abril 2003

Fecha última revalidación: 12 Diciembre 2005

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

04/2015

Rinialer 1 mg/ml solución oral

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rinialer 1 mg/ml solución oral

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml de solución oral contiene:
1 mg de rupatadina (como fumarato)

Excipientes con efecto conocido:
Sacarosa 300 mg/ml
Parahidroxibenzoato de metilo (E218) 1,00 mg/ml

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución oral.

Solución transparente de color amarillo.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Rinialer 1 mg/ml solución oral está indicada en el tratamiento sintomático de:
- Rinitis alérgica (incluyendo rinitis alérgica persistente) en niños de 2 a 11 años (ver sección 5.1)
- Urticaria en niños de 2 a 11 años (ver sección 5.1)

4.2 Posología y forma de administración

Niños de 2 a 11 años.

Dosificación en niños de peso igual o superior a 25 kg: 5 ml (5 mg de rupatadina) de solución oral una vez al día, administrado con o sin alimentos.

Dosificación en niños de peso igual o superior a 10 kg e inferior a 25 kg: 2,5 ml (2,5 mg de rupatadina) de solución oral una vez al día, administrado con o sin alimentos.

Rupatadina 1 mg/ml solución oral no está recomendada para uso en niños menores de 2 años de edad debido a la falta de datos sobre seguridad y eficacia (ver sección 4.4).

En adultos y adolescentes (mayores de 12 años) se recomienda la administración de rupatadina 10 mg comprimidos.

Pacientes con insuficiencia renal o hepática: Dado que no hay experiencia clínica en pacientes con insuficiencia renal o hepática, no se recomienda el uso de rupatadina en estos pacientes.

Instrucciones para su uso:

- Para abrir el frasco presionar el tapón y girar en sentido contrario a las agujas del reloj.

Rinialer 1 mg/ml solución oral

- Introducir la jeringa en el orificio del tapón perforado e invertir el frasco.
- Llenar la jeringa con la dosis prescrita.
- Administrar directamente con la jeringa dosificadora.
- Lavar la jeringa después de cada uso.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

No se ha establecido la seguridad de rupatadina solución oral en niños menores de 2 años.

Debe evitarse la combinación de rupatadina con inhibidores potentes del CYP3A4 y debe administrarse con precaución con inhibidores moderados del CYP3A4 (ver sección 4.5).

Puede requerirse el ajuste de la dosis de sustratos susceptibles del CYP3A4 (por ejemplo, simvastatina, lovastatina) y sustratos del CYP3A4 con estrecho índice terapéutico (por ejemplo ciclosporina, tacrolimus, sirolimus, everolimus, cisaprida), ya que rupatadina puede incrementar las concentraciones plasmáticas de estos fármacos (ver sección 4.5).

No se recomienda la administración de rupatadina con zumo de pomelo (ver sección 4.5).

La seguridad cardíaca de rupatadina 10 mg comprimidos se evaluó en un estudio sobre el intervalo QT/QTc en adultos. Dosis de hasta 10 veces la dosis terapéutica de rupatadina no produjeron ningún efecto negativo en el ECG y por lo tanto no se esperan alteraciones cardíacas. Sin embargo, rupatadina debe utilizarse con precaución en pacientes con prolongación del intervalo QT, hipocaliemia, así como en pacientes con condiciones pro-arritmicas tales como bradicardia clínicamente relevante o isquemia miocárdica aguda.

Un aumento de la creatina fosfoquinasa, alanina aminotransferasa y aspartato aminotransferasa así como alteraciones de las pruebas de función hepática son reacciones adversas poco frecuentes notificadas con rupatadina 10 mg comprimidos en adultos.

Este medicamento contiene sacarosa. Puede producir caries en los dientes. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, malabsorción de glucosa o galactosa, o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa, no deben tomar este medicamento.

Este medicamento contiene parahidroxibenzoato de metilo, puede producir reacciones alérgicas (posiblemente retardadas).

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacción en niños con rupatadina solución oral.

Los estudios de interacción se han realizado en adultos y adolescentes (mayores de 12 años) con rupatadina 10 mg comprimidos.

Efectos de otros fármacos sobre rupatadina

La administración concomitante con inhibidores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, itraconazol, ketoconazol, voriconazol, posaconazol, inhibidores de la proteasa HIV, claritromicina, nefazodona) debe ser evitada y la administración concomitante con inhibidores moderados del CYP3A4

(eritromicina, fluconazol, diltiazem) debe ser utilizada con precaución.

La administración concomitante de 20 mg de rupatadina y ketoconazol o eritromicina aumenta 10 veces y 2-3 veces respectivamente la exposición sistémica a rupatadina. Estas modificaciones no se acompañaron de efectos en el intervalo QT ni se asociaron con un aumento de las reacciones adversas en comparación con los fármacos administrados por separado.

Interacción con zumo de pomelo: La administración concomitante con zumo de pomelo aumentó 3,5 veces la exposición sistémica a rupatadina 10 mg comprimidos. Este efecto ocurre debido a que el zumo de pomelo tiene uno o más componentes que inhiben el CYP3A4 y que pueden incrementar las concentraciones plasmáticas de los fármacos metabolizados a través del CYP3A4, como la rupatadina. Además, el zumo de pomelo puede afectar el sistema de transporte gastrointestinal de los fármacos, como la glicoproteína-P. No debe tomarse conjuntamente zumo de pomelo con rupatadina.

Efectos de rupatadina sobre otros fármacos

Se debe tener precaución cuando rupatadina se administra concomitantemente con otros fármacos metabolizados con una estrecha ventana terapéutica puesto que el conocimiento del efecto de rupatadina sobre otros fármacos es limitado.

Interacción con alcohol: La administración concomitante de alcohol y rupatadina 10 mg comprimidos produjo efectos marginales en algunos test de la función psicomotora que no fueron significativamente distintos a los efectos producidos por la ingesta única de alcohol. Con una dosis de 20 mg de rupatadina se observó un incremento de los efectos producidos por el alcohol.

Interacciones con otros depresores del Sistema Nervioso Central (SNC): Como ocurre con otros antihistamínicos, no puede excluirse la interacción con fármacos depresores del Sistema Nervioso Central.

Interacción con estatinas: Se han notificado excepcionalmente aumentos asintomáticos de CPK con rupatadina en ensayos clínicos. El riesgo de interacción con estatinas, algunas de las cuales se metabolizan también por el citocromo P450 isoenzima CYP3A4, es desconocido. Por tanto, rupatadina debe utilizarse con precaución cuando se administre conjuntamente con estatinas.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Los datos sobre un número limitado (2) de embarazos de riesgo no muestran reacciones adversas de rupatadina sobre el embarazo y la salud del feto o del recién nacido. Hasta la fecha, no se dispone de datos epidemiológicos relevantes adicionales. Los estudios llevados a cabo en animales no mostraron efectos perjudiciales directos o indirectos respecto al embarazo, el desarrollo embrionario o fetal, el parto o el desarrollo postnatal (ver sección 5.3). Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de rupatadina durante el embarazo.

Lactancia

Rupatadina se excreta en la leche materna animal. Se desconoce si rupatadina se excreta en la leche materna humana. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

No hay datos clínicos sobre fertilidad. Los estudios en animales han demostrado una reducción significativa de la fertilidad a niveles de exposición más altos que aquellos observados en humanos a dosis terapéuticas máximas (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Una dosis única de 10 mg de rupatadina no tuvo ninguna influencia sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas en un ensayo clínico. No obstante, el paciente debe tener precaución al conducir o manejar maquinaria, hasta que no se establezca cómo le puede afectar la toma de rupatadina de forma individual.

4.8 Reacciones adversas

Los ensayos clínicos realizados con rupatadina solución oral incluyeron 626 pacientes de edades comprendidas entre 2 y 11 años. De estos, 147 pacientes fueron tratados con dosis de 2,5 mg de rupatadina, 159 pacientes fueron tratados con dosis de 5 mg de rupatadina, 249 pacientes recibieron placebo y 71 recibieron desloratadina.

Las frecuencias de las reacciones adversas se asignan de la siguiente manera:

- *Frecuentes* ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)
- *Poco frecuentes* ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$)

La frecuencia de las reacciones adversas en los pacientes tratados con rupatadina solución oral durante los ensayos clínicos fue la siguiente:

Clasificación por órganos del sistema		Rupatadina 2,5 mg	Rupatadina 5 mg	Placebo
<u>Frecuencias</u>	<i>Términos preferentes</i>	(n=147)	(n=159)	(n=249)
	Infecciones e infestaciones			
<u>Poco frecuentes</u>	<i>Influenza</i>	0	1 (0,63%)	0
	<i>Nasofaringitis</i>	1 (0,68%)	0	0
	<i>Infección del tracto respiratorio superior</i>	1 (0,68%)	0	0
	Trastornos de la sangre y del sistema linfático			
<u>Poco frecuentes</u>	<i>Eosinofilia</i>	0	1 (0,63%)	0
	<i>Neutropenia</i>	0	1 (0,63%)	0
	Trastornos del sistema nervioso			
<u>Frecuentes</u>	<i>Cefalea</i>	2 (1,36%)	4 (2,52%)	4 (1,61%)
	<i>Somnolencia</i>	0	2 (1,26%)	0
<u>Poco frecuentes</u>	<i>Mareo</i>	0	1 (0,63%)	1 (0,40%)
	Trastornos gastrointestinales			
<u>Poco</u>	<i>Náuseas</i>	0	1 (0,63%)	2 (0,80%)

Clasificación por órganos del sistema		Rupatadina 2,5 mg	Rupatadina 5 mg	Placebo
<u>Frecuencias</u>	<i>Términos preferentes</i>	(n=147)	(n=159)	(n=249)
<u>frecuentes</u>				
	Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
<u>Poco frecuentes</u>	<i>Eczema</i>	0	1 (0,63%)	1 (0,40%)
	<i>Sudores nocturnos</i>	0	1 (0,63%)	0
	Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
<u>Poco frecuentes</u>	<i>Fatiga</i>	0	1 (0,63%)	0

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://notificaram.es>.

4.9 Sobredosis

No se han descrito casos de sobredosis en adultos y niños. En un estudio de seguridad clínica en adultos, la administración de una dosis diaria de 100 mg de rupatadina durante 6 días fue bien tolerada, la reacción adversa más frecuente fue somnolencia.

Si se produce una ingestión accidental de dosis muy elevadas, debe realizarse tratamiento sintomático junto con las medidas de soporte necesarias.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: otros antihistamínicos para uso sistémico, código ATC: R06A X28.

Rupatadina es un antihistamínico de segunda generación, antagonista de la histamina de acción prolongada, con una actividad selectiva por el receptor H₁ periférico. Algunos de los metabolitos (desloratadina y sus metabolitos hidroxilados) mantienen actividad antihistamínica, pudiendo contribuir en parte a la eficacia global del fármaco.

Estudios *in vitro* con rupatadina a concentración alta han mostrado la inhibición tanto de la desgranulación de mastocitos inducida por estímulos inmunológicos y no inmunológicos como de la liberación de citocinas, particularmente del factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) en mastocitos y monocitos humanos. La relevancia clínica de estas observaciones experimentales está todavía por confirmar.

Rupatadina solución oral administrada en niños con edades comprendidas entre 6 y 11 años tuvo un perfil farmacocinético similar al de los adultos (mayores de 12 años): se observaron efectos farmacodinámicos (eliminación de los habones cutáneos) tras 4 semanas de tratamiento. En un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en niños con rinitis alérgica persistente en edades comprendidas entre 6 y 11 años, rupatadina solución oral demostró ser mejor que placebo en la reducción de los síntomas nasales (rinorrea y picor nasal, bucal, faríngeo y/o de oídos) después de 4 y 6

semanas de tratamiento. También se observó una mejoría significativa de la calidad de vida durante todo el estudio en comparación con placebo.

La urticaria crónica espontánea se estudió como modelo clínico para evaluar la eficacia de los compuestos antiH₁ para todas las afecciones que cursan con urticaria, ya que la fisiopatología subyacente es similar, con independencia de su etiología y básicamente porque se puede reclutar a los pacientes crónicos con más facilidad. La urticaria es una afección donde intervienen los mastocitos, la histamina y otros mediadores (PAF y citoquinas), que son los principales mediadores del desarrollo de las lesiones de cualquier tipo de urticaria. Debido a que la rupatadina tiene la capacidad de bloquear la liberación de histamina y otros mediadores inflamatorios, se espera que sea un tratamiento eficaz en el alivio sintomático de cualquier tipo de urticaria, además de la urticaria crónica espontánea, tal y como se recomienda en las guías clínicas.

En un estudio multicéntrico, aleatorizado y controlado frente a tratamiento activo y placebo se demostró la eficacia de la rupatadina solución oral en el tratamiento de la urticaria crónica espontánea en niños de 2 a 11 años. Se incluyeron un total de 206 niños. De estos, 113 tenían entre 2 y 5 años y 93 entre 6 y 11 años. Los niños fueron tratados con rupatadina (n=66), placebo (n=69) o desloratadina (n=71). La dosis de rupatadina administrada fue 2,5 mg en niños con un peso de hasta 25 kg y 5 mg en niños de más de 25 kg. La dosis de desloratadina administrada fue de 1,25 mg en niños con un peso de hasta 25 kg y 2,5 mg en niños de más de 25 kg. Se demostró una mejoría estadísticamente significativa frente a placebo en el cambio medio en la puntuación semanal de la intensidad de los síntomas de la urticaria (UAS7; incluye ronchas cutáneas y prurito), siendo la variable principal evaluada después de 6 semanas de tratamiento (rupatadina -11,77 vs placebo -5,55; p<0,001). La media del porcentaje de reducción semanal en el número de ronchas cutáneas al final del estudio en comparación con el valor basal fue de 56,7% con rupatadina, 49,4% con desloratadina y 22,7% con placebo. La media del porcentaje de reducción del prurito al final del estudio en comparación con el valor basal fue de 56,8 % con rupatadina, 46,7% con desloratadina y 33,4% con placebo. Ambos tratamientos activos (rupatadina y desloratadina) lograron mejorías estadísticamente significativas frente a placebo en la reducción de las ronchas y el prurito, mientras que no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los tratamientos activos. El porcentaje de pacientes respondedores con una mejoría superior al 50% en la puntuación semanal de la intensidad de los síntomas de la urticaria (escala UAS7; ronchas y prurito) fue del 61% de los niños tratados con rupatadina en comparación con el 36% de los niños tratados con placebo y el 54% de los niños tratados con desloratadina.

En ensayos clínicos en voluntarios (n=375) y en pacientes (n=2650) con rinitis alérgica y urticaria crónica idiopática, no se observaron efectos significativos en el electrocardiograma cuando se administró rupatadina comprimidos en un rango de dosis de 2 a 100 mg.

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Rinialer solución oral en los diferentes grupos de la población pediátrica en rinitis alérgica y urticaria crónica (ver sección 4.2).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Población pediátrica

En un subgrupo de niños de 2 a 5 años y de 6 a 11 años, rupatadina se absorbió rápidamente y el valor medio de concentración plasmática máxima (C_{max}) fue de 1,9 y 2,5 ng/ml, respectivamente, después de dosis repetidas. En términos de exposición, el valor medio del área total bajo la curva (AUC) fue 10,4 ng.h/ml en niños de 2 a 5 años y 10,7 ng.h/ml en niños de 6 a 11 años. Todos estos valores fueron similares a los obtenidos en la población adulta y adolescente.

La semivida de eliminación media de rupatadina en niños de 2 a 5 años fue de 15,9 h y de 12,3 h en

niños de 6 a 11 años, siendo mas prolongadas que las descritas con los comprimidos en adultos y adolescentes.

Efecto de la ingesta de comida

No se ha realizado un estudio de interacción con alimentos con rupertadina solución oral. La influencia de la ingesta de alimentos se realizó en adultos y adolescentes con rupertadina 10 mg comprimidos. La ingesta de alimento aumentó la exposición sistémica (AUC) a rupertadina en torno a un 23%. Las exposiciones a uno de sus metabolitos activos y al metabolito inactivo principal fueron prácticamente las mismas (disminución en torno a un 5% y 3% respectivamente). El t_{max} de rupertadina se retrasó 1 hora. La C_{max} no resultó afectada por la ingesta de comida. Estas diferencias no fueron clínicamente relevantes.

Metabolismo y eliminación

En un estudio de excreción en humanos, el 34,6% de la rupertadina administrada fue recuperada en la orina y el 60,9% en heces recogidas durante 7 días. Rupertadina experimenta un importante metabolismo presistémico, cuando se administra por vía oral. Las cantidades de principio activo inalterado encontrado en orina y heces fueron insignificantes, lo cual indica que la metabolización de rupertadina es prácticamente completa. Aproximadamente, los metabolitos activos desloratadina y otros derivados hidroxilados respectivamente representan el 27% y 48% del total de la exposición sistémica de las sustancias activas. Los estudios *in vitro* de metabolismo en microsomas hepáticos humanos indican que rupertadina es metabolizada principalmente por el citocromo P450 (CYP3A4).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos preclínicos no revelan la presencia de riesgos especiales en humanos basados en estudios convencionales de farmacología, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad y potencial carcinogénico.

Rupertadina, a dosis más de 100 veces superiores a la dosis clínicamente recomendada (10 mg), no prolongó el intervalo QTc, ni el QRS, ni produjo arritmias en varias especies animales como ratas, cobayas y perros. Rupertadina y uno de sus principales metabolitos activos en humanos, 3-hidroxidesloratadina, no afectaron el potencial de acción cardíaco en fibras de Purkinje aisladas de perro a concentraciones al menos 2000 veces por encima de la C_{max} alcanzada tras la administración de la dosis de 10 mg en humanos. En un estudio en el que se valoró el efecto sobre el canal HERG humano clonado, la rupertadina inhibió dicho canal a una concentración 1685 veces superior a la C_{max} obtenida tras la administración de 10 mg de rupertadina. Los estudios de distribución tisular en ratas con rupertadina marcada radiactivamente mostraron que rupertadina no se acumula en el tejido cardíaco.

En la rata se observó una reducción significativa de la fertilidad masculina y femenina a la dosis alta de 120 mg/kg/día, la cual dio lugar a una C_{max} 268 veces superior a la obtenida en humanos a dosis terapéuticas (10 mg/día). Se observó toxicidad fetal (retraso del crecimiento, osificación incompleta, hallazgos menores en el esqueleto) en ratas únicamente a dosis que mostraron toxicidad maternal (25 y 120 mg/kg/día). En conejos, no se observó evidencia de toxicidad en el desarrollo embrionario a dosis hasta 100 mg/kg/día. La dosis sin efectos adversos en el desarrollo se estableció en 5 mg/kg/día en ratas y en 100 mg/kg/día en conejos, lo cual significa una C_{max} 45 y 116 veces superior, respectivamente, que la obtenida en humanos a la dosis terapéuticas (10 mg/día).

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Propilenglicol
Acido cítrico anhidro

Rinialer 1 mg/ml solución oral

Fosfato disódico anhidro

Sacarina sódica

Sacarosa

Parahidroxibenzoato de metilo (E218)

Amarillo de quinoleína (E104)

Aroma de plátano (Mezcla de sustancias aromatizantes, preparaciones aromatizantes y sustancias aromatizantes naturales, y propilenglicol)

Agua purificada

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Período de validez

30 meses.

El período de validez tras la primera apertura del frasco es igual a la fecha de caducidad incluida en el estuche y en la etiqueta del frasco.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no precisa condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del recipiente

Estuche que contiene un frasco topacio de 120 ml de tereftalato de polietileno (PET) con obturador perforado incorporado de polietileno de baja densidad (LDPE), cerrado a su vez con un tapón de cierre de seguridad para niños amarillo de polietileno de alta densidad (HDPE). También contiene una jeringa de uso oral (polipropileno, polietileno) de 5 ml graduada a 0,25 ml.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Ninguna especial.

La eliminación de los productos no utilizados o de los envases se establecerá de acuerdo con las exigencias locales.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

J. Uriach & Cía., S.A.

Av. Camí Reial 51-57

08184 Palau-solità i Plegamans (Barcelona-España)

Teléfono: 93 864 96 92

Fax: 93 864 66 06

E-mail: corp@uriach.com

8. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

75990

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN / RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Mayo 2012

Rinialer 1 mg/ml solución oral

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

05/2014