

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

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.

- 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 frecuentes</u>	<i>Náuseas</i>	0	1 (0,63%)	2 (0,80%)

Clasificación por órganos del sistema		Rupatadina 2,5 mg	Rupatadina 5 mg	Placebo
Frecuencias	Términos preferentes	(n=147)	(n=159)	(n=249)
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 más 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 rupatadina solución oral. La influencia de la ingesta de alimentos se realizó en adultos y adolescentes con rupatadina 10 mg comprimidos. 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 t_{max} de rupatadina 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 rupatadina administrada fue recuperada en la orina y el 60,9% en heces recogidas durante 7 días. Rupatadina 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 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).

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, cobayas y perros. Rupatadina 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 rupatadina inhibió dicho canal a una concentración 1685 veces superior a la C_{max} obtenida tras la administración de 10 mg de rupatadina. 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 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
Ácido cítrico anhidro
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 envase

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 y otras manipulaciones

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 y Compañía, 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: regulatory@uriach.com

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

75990

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

Mayo 2012

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

05/2014

Nota relativa a la Indicación de urticaria en niños de 2 a 11 años y rinitis alérgica de 2-5 años: Esta indicación se encuentra actualmente en fase de negociación nacional de precio y reembolso con el Ministerio de Sanidad, por lo que a día de hoy no se encuentra incluida en el precio actual del medicamento.