

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****RUPAFIN SOLUCIÓN ORAL 1 mg/mL****FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL COMPLETO****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

RUPAFIN solución oral 1 mg/mL.

**2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Cada 1 mL de solución oral contiene:

Rupatadina 1 mg (como fumarato).

Excipientes: **Incluir listado cualitativo de excipientes según la fórmula aprobada en el registro sanitario.**

**3. DATOS CLÍNICOS****3.1 Indicaciones terapéuticas**

RUPAFIN solución oral 1 mg/mL está indicada en el tratamiento sintomático de:

- Rinitis alérgica (incluyendo rinitis alérgica persistente) en niños de 2 a 11 años (ver sección 4.1).

- Urticaria en niños de 2 a 11 años (ver sección 4.1).

**3.2 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 solución oral 1 mg/mL 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).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****RUPAFIN SOLUCIÓN ORAL 1 mg/mL**

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

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 la botella presionar la tapa y girarla en sentido contrario a las agujas del reloj.
- Introducir la jeringa en el orificio del tapón perforado e invertir la botella.
- Llenar la jeringa con la dosis prescrita.
- Administrar directamente con la jeringa dosificadora.
- Lavar la jeringa después de cada uso.

**3.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

**3.4 Advertencias y precauciones especiales de uso**

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 3.5).

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 3.5).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****RUPAFIN SOLUCIÓN ORAL 1 mg/mL**

No se recomienda la administración de rupatadina con jugo de pomelo (ver sección 3.5).

La seguridad cardíaca de rupatadina comprimidos 10 mg 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-arrítmicas 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 comprimidos 10 mg 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 metilparabeno, puede producir reacciones alérgicas (posiblemente retardadas).

**3.5 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 comprimidos 10 mg.

**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.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****RUPAFIN SOLUCIÓN ORAL 1 mg/mL**

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 jugo de pomelo: La administración concomitante con jugo de pomelo aumentó 3,5 veces la exposición sistémica a rupatadina comprimidos 10 mg. Este efecto ocurre debido a que el jugo 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 jugo de pomelo puede afectar el sistema de transporte gastrointestinal de los fármacos, como la glicoproteína-P. No debe tomarse conjuntamente jugo 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 comprimidos 10 mg 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.

**Interacción 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.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****RUPAFIN SOLUCIÓN ORAL 1 mg/mL**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.

**3.6 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. 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.

**3.7 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.

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

## RUPAFIN SOLUCIÓN ORAL 1 mg/mL

## 3.8 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
Frecuencias	Términos preferentes	(n=147)	(n=159)	(n=249)
	<b>Infecciones e infestaciones</b>			
<u>Poco frecuentes</u>	<i>Influenza</i>	0	1 (0,63 %)	0
	<i>Nasofaringitis</i>	1 (0,68 %)	0	0
	<i>Infeción del tracto respiratorio superior</i>	1 (0,68 %)	0	0
	<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>			
<u>Poco frecuentes</u>	<i>Eosinofilia</i>	0	1 (0,63 %)	0
	<i>Neutropenia</i>	0	1 (0,63 %)	0
	<b>Trastornos del sistema nervioso</b>			
<u>Frecuentes</u>	<i>Cefalea</i>	2 (1,36 %)	4 (2,52 %)	4 (1,61 %)

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

## RUPAFIN SOLUCIÓN ORAL 1 mg/mL

<u>Poco frecuentes</u>	<i>Somnolencia</i>	0	2 (1,26 %)	0
	<i>Mareo</i>	0	1 (0,63 %)	1 (0,40 %)
<b>Trastornos gastrointestinales</b>				
<u>Poco frecuentes</u>	<i>Náuseas</i>	0	1 (0,63 %)	2 (0,80 %)
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>				
<u>Poco frecuentes</u>	<i>Eczema</i>	0	1 (0,63 %)	1 (0,40 %)
	<i>Sudores nocturnos</i>	0	1 (0,63 %)	0
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>				
<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 Subdepartamento de Farmacovigilancia de la Agencia Nacional de Medicamentos:

[http://www.ispch.cl/sites/default/files/Instructivo%20para%20completar%20formulario%20RAM\\_0.pdf](http://www.ispch.cl/sites/default/files/Instructivo%20para%20completar%20formulario%20RAM_0.pdf).

**3.9 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.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****RUPAFIN SOLUCIÓN ORAL 1 mg/mL****4. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS****4.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: otros antihistamínicos para uso sistémico, código ATC: R06AX28.

Rupatadina es un antihistamínico de segunda generación, antagonista de la histamina de acción prolongada, con una actividad selectiva por el receptor H<sub>1</sub> 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 $\alpha$ ) 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 antiH<sub>1</sub> 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



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****RUPAFIN SOLUCIÓN ORAL 1 mg/mL**

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.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****RUPAFIN SOLUCIÓN ORAL 1 mg/mL**

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 RUPAFIN solución oral en los diferentes grupos de la población pediátrica en rinitis alérgica y urticaria crónica (ver sección 3.2).

**4.2 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 vida media de eliminación 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 comprimidos 10 mg. 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.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****RUPAFIN SOLUCIÓN ORAL 1 mg/mL**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. PRESENTACIONES**

X mL.

**6. BIBLIOGRAFÍA**

Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto. Rupafin 1 mg/mL solución oral. J Uriach & Cía., S.A. Mayo 2014 (ES/H/0105/002/II/039).

**ITF-LABOMED****GRUPO URIACH**

**Incluir condiciones de almacenamiento según lo autorizado en el registro sanitario.**