

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rupatadina Normon 10 mg comprimidos EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 10 mg de rupatadina (como fumarato)

Excipiente(s) con efecto conocido:

55,10 mg de lactosa (como monohidrato) por comprimido.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Comprimidos redondos, planos, de color salmón claro y serigrafiados con “R10” en una de sus caras.

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

Posología

Adultos y adolescentes (mayores de 12 años)

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

Personas de edad avanzada

Rupatadina debe utilizarse con precaución en personas de edad avanzada (ver sección 4.4).

Población pediátrica

Rupatadina Normon no está recomendado para uso en niños menores de 12 años. En niños de 6 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 Normon en estos pacientes.

Forma de administración

Vía oral

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 (p. ej., simvastatina, lovastatina) y sustratos del CYP3A4 con estrecho índice terapéutico (p. ej., ciclosporina, tacrolimus, sirolimus, everolimus, cisaprida), ya que rupatadina puede incrementar las concentraciones plasmáticas de estos fármacos (ver sección 4.5).

Los efectos cardiacos 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 la rupatadina debe utilizarse con precaución en pacientes con prolongación del intervalo QT, pacientes con hipocaliemia, así como en pacientes con condiciones proarrítmicas en curso, tales como bradicardia clínicamente relevante o isquemia miocárdica aguda.

Rupatadina Normon debe utilizarse con precaución en pacientes de edad avanzada (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 de edad avanzada incluidos, no puede excluirse una mayor sensibilidad en algunos individuos (ver sección 5.2).

Población pediátrica

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

Rupatadina Normon contiene lactosa

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción 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 (p. ej., 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.

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, aunque no fueron significativamente distintos a los efectos producidos por la ingesta única de alcohol. Con una dosis de 20 mg 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 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 sobre el embarazo, desarrollo embrionario/fetal, parto o 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 con rupatadina, 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, se deberá tener precaución antes de conducir o utilizar máquinas, 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 adultos y adolescentes, 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
 - *Raras*: Reacciones de hipersensibilidad* (incluidas las reacciones anafilácticas, angioedema y urticaria)
- Trastornos del metabolismo y de la nutrición
 - *Poco frecuentes*: Aumento del apetito
- Trastornos del sistema nervioso:
 - *Frecuentes*: Somnolencia, Cefalea, Mareo
 - *Poco frecuentes*: Alteración de la atención
- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos
 - *Poco frecuentes*: Epistaxis, Sequedad nasal, Tos, Garganta seca, Dolor orofaríngeo
- Trastornos gastrointestinales
 - *Frecuentes*: Sequedad de boca
 - *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.
- Trastornos cardiacos:
 - *Raras*: taquicardia y palpitaciones*

*Se han notificado reacciones de hipersensibilidad (incluyendo reacciones anafilácticas, angioedema y urticaria), taquicardia y palpitaciones durante la experiencia post-comercialización 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 clínico de seguridad, 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

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. Después de 10 mg una vez al día durante 7 días, la C_{max} media fue de 3,8 ng/ml.

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.

Distribución

La unión de rupatadina a proteínas plasmáticas es del 98,5-99%

Biotransformación

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. Los metabolitos activos desloratadina y otros derivados hidroxilados representan aproximadamente el 27% y 48%, respectivamente, 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).

Eliminación

En un estudio de excreción en humanos (40 mg de ¹⁴C-rupatadina), el 34,6% de la radiactividad administrada se recuperó en la orina y el 60,9% en heces recogidas durante 7 días.

Después de administrar rupatadina 10 mg una vez al día durante 7 días, la concentración plasmática siguió un descenso biexponencial con una semivida de eliminación de 5,9 horas.

Linealidad/No linealidad

La farmacocinética de rupatadina fue lineal para una dosis entre 10 y 20 mg tras una dosis única y tras dosis repetidas.

Poblaciones especiales

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

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

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

Rupatadina, a dosis más de 100 veces 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 ratas 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 Cmax 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 Cmax 45 y 116 veces superior, respectivamente, que la obtenida en humanos a la dosis terapéutica (10 mg/día).

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

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

6.2. Incompatibilidades

No aplicable.

6.3. Periodo de validez

3 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blíster de Aluminio/PVC-PVDC(60) o Aluminio/Aluminio-Poliamida-PVC o Aluminio/PVDC(90)-PE.

Envases de 20 comprimidos.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

Laboratorios Normon, S.A.
Ronda de Valdecarrizo, 6, 28760 Tres Cantos (Madrid)-España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Julio 2018

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Enero 2022

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<http://www.aemps.gob.es>)