

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rupatadina Montvel 10 mg comprimidos EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene:

10 mg de rupatadina (como fumarato)

Excipientes con efecto conocido

Cada comprimido contiene 60 mg de lactosa (como lactosa monohidrato)

Para la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Comprimidos redondos, con un diámetro de 6,35 mm ± 0,1 mm, biconvexos, de color salmón.

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 alimento.

Ancianos

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

Pacientes pediátricos

Rupatadina en 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 en 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 en estos pacientes.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o alguno de sus 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 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, 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.

Rupatadina 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.

Advertencias sobre excipientes

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 (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 cardíacos:

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 las sospechas de reacciones adversas del 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://www.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 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.

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 tmax de aproximadamente 0,75 horas después de la ingesta. Su Cmax 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 Cmax 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.

Biotransformación y 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. 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 de 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 2.000 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 1.685 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 embriofetal 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

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

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

2 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar el blíster en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blíster de PVC/PVDC/aluminio.
Tamaño de envase: 20 comprimidos.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

Vegal Farmacéutica, S.L.,
Vía de las Dos Castillas 9C, portal 2, 3°C
28224 Pozuelo de Alarcón,
Madrid, España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

xx.xxx

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

Mayo 2020

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Mayo 2020

