

# INFORME DE EVALUACIÓN

## COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS

Principio activo:	<b>RUPATADINA</b>
Nombre Comercial y presentación:	RUPAFIN® (Laboratorio Uriach) 10 mg 20 comprimidos (12,65 €)
Condiciones de dispensación:	Con receta médica.
Fecha evaluación:	Septiembre 2003
Fecha de comercialización:	Enero 2003
Procedimiento de autorización	Nacional

### INDICACIONES APROBADAS (1)

Tratamiento de los síntomas asociados a la rinitis alérgica estacional y perenne.

### MECANISMO DE ACCIÓN

Se ha propuesto un mecanismo de acción doble. Por un lado actúa como un antagonista de la histamina de acción prolongada, no sedante, con una actividad selectiva por el receptor H1 periférico. Por otro lado actúa antagonizando el factor de activación plaquetaria (PAF). Al igual que ocurre con la histamina, el PAF provoca broncoconstricción y aumento de la permeabilidad vascular, interviniendo como mediador en los procesos inflamatorios, pudiendo ser el responsable de las manifestaciones de hiperreactividad bronquial. Algunos autores consideran que este doble mecanismo de acción proporcionaría a rupatadina una mayor eficacia clínica respecto a los agentes que presentan una acción antihistamínica aislada; sin embargo, la importancia clínica de este hecho no ha sido establecida(2).

Rupatadina posee propiedades antialérgicas como son la inhibición de la degranulación de los mastocitos inducida por estímulos inmunológicos y no inmunológicos y la inhibición de la liberación de citocinas, particularmente del factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa) en mastocitos y monocitos humanos. La relevancia clínica de este hecho está todavía por confirmar(1).

### FARMACOCINÉTICA (1)

Rupatadina se absorbe rápidamente tras su administración oral, alcanzando su concentración plasmática máxima antes de una hora ( $t_{max}=0,75$ ). Se estima que la absorción es prácticamente completa, uniéndose a proteínas plasmáticas en un 98,5-99%.

La ingesta de alimentos no afecta de forma relevante a la absorción del medicamento.

Rupatadina se metaboliza a nivel hepático por el citocromo P450 (isoenzima CYP3A4).

Presenta una semivida de eliminación de 5,9 horas. Aproximadamente se elimina el 35% en orina y el 61% en heces.

### POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN (1)

#### Adultos y adolescentes (mayores de 12 años)

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

#### Ancianos

Los comprimidos de 10 mg deben utilizarse con precaución en pacientes mayores de 65 años. Aunque en los ensayos clínicos realizados no se observaron diferencias en la eficacia o seguridad, debido al bajo número de pacientes incluidos, no puede excluirse una mayor sensibilidad en algunos individuos. No es necesario reducir la dosis.

#### Niños

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de rupatadina en pacientes menores de 12 años.

#### 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.

## EFICACIA CLÍNICA (ver Anexo 1)

Según datos del laboratorio Uriach, rupatadina ha sido comparada con ebastina, loratadina y cetirizina tanto en rinitis alérgica estacional como en rinitis alérgica perenne.

**Por el momento no se dispone de ningún ensayo clínico en fase III publicado de forma completa.** El laboratorio Uriach nos ha suministrado un ensayo clínico, no publicado, comparativo frente a loratadina y placebo en rinitis alérgica estacional en el que no se observaron diferencias significativas en el end point principal (puntuación media total de los síntomas diarios) "Mean Total Daily Symptom Score (mTDSS)(3).

Se han publicado como abstracts, por una parte, un ensayo comparativo frente a ebastina en rinitis alérgica estacional en el que tampoco se observaron diferencias significativas en el end point principal (mTDSS)(4), y por otra parte, el análisis conjunto de los resultados de 10 ensayos clínicos comparativos de rupatadina vs placebo, tanto en rinitis alérgica estacional como perenne, en el que se observaron mejoras estadísticamente significativas frente a placebo en la reducción de los síntomas diarios de la rinitis alérgica estacional así como en aumentar los días sin síntomas o con síntomas leves en la rinitis alérgica perenne(5).

**En resumen, en el único estudio completo, proporcionado por el laboratorio, rupatadina no ha mostrado una eficacia superior a loratadina. El resto de la información a la que se ha tenido acceso ha sido en forma de abstract, y en la misma, rupatadina parece similar a ebastina y superior a placebo en la reducción de los síntomas diarios de la rinitis alérgica estacional y perenne.**

## SEGURIDAD

### Reacciones adversas (RAM) (1).

En los estudios clínicos llevados a cabo, las reacciones adversas atribuibles a rupatadina se comunicaron en un 8% de pacientes más que en los tratados con placebo.

Los acontecimientos adversos y sus frecuencias, una vez restadas las incidencias en el grupo placebo, fueron, en orden decreciente:

Frecuentes (1-10%): somnolencia, astenia, fatiga.

Infrecuentes (0,1-1%): sequedad de boca, faringitis, dispepsia, aumento de apetito, rinitis.

En los ensayos clínicos el efecto adverso más frecuente fueron las cefaleas con una incidencia del 16%-23,4% (3,4).

En cuanto al posible efecto de rupatadina sobre el intervalo QT del electrocardiograma, tan solo se dispone de un abstract que presenta datos referidos a 290 individuos sanos y 790 pacientes tratados con dosis de 2-80 mg de rupatadina durante 4 semanas, en los que no se observaron alteraciones (6).

### Advertencias y precauciones (1):

- Debe utilizarse con precaución en pacientes ancianos.
- No se recomienda su uso en pacientes con insuficiencia renal o hepática, ni en menores de 12 años.
- La administración de 10 mg al día de rupatadina no ha mostrado efectos significativos sobre la función del sistema nervioso central en estudios específicos sobre la función psicomotora, 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.
- **Embarazo y lactancia:** No hay datos clínicos sobre la exposición a rupatadina durante el embarazo. 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. Las mujeres embarazadas no deberían utilizar rupatadina a menos que los potenciales efectos beneficiosos para la madre justifiquen el riesgo potencial para el feto. No hay estudios clínicos controlados que den información sobre si rupatadina se excreta en la leche humana, por lo que no debe utilizarse durante el periodo de lactancia a menos que los potenciales efectos beneficiosos para la madre justifiquen el riesgo potencial para el lactante.
- **Sobredosis:** No se han comunicado casos de sobredosis. Una ingestión accidental de dosis muy elevadas debería ser tratada sintomáticamente junto a las medidas de soporte necesarias.

### Interacciones (1)

- No se recomienda el uso de rupatadina con **ketoconazol o eritromicina** ya que su administración concomitante aumenta 10 veces y 2-3 veces respectivamente la exposición sistémica a rupatadina. Por tanto no se recomienda el uso de rupatadina con estos fármacos y, en general, **otros inhibidores del isoenzima CYP3A4**. Estas modificaciones no se acompañaron de efectos en el intervalo QT ni se asociaron con un aumento de los efectos adversos en comparación con los fármacos administrados por separado.

- **Alcohol:** la administración concomitante de alcohol y 10 mg de rupatadina produjo efectos marginales en algunos ensayos sobre la función psicomotora que no fueron significativamente distintos a los efectos producidos por una ingesta única de alcohol. Con una dosis de 20 mg de rupatadina se observó un incremento de los efectos producidos por el alcohol.
- **Otros depresores del Sistema Nervioso Central:** Como ocurre con otros antihistamínicos no puede excluirse la interacción con fármacos depresores del Sistema Nervioso Central.

## **CONCLUSIÓN.**

Rupatadina es un nuevo antihistamínico anti-H1 comercializado para el tratamiento de los síntomas asociados a la rinitis alérgica estacional y perenne.

Se ha propuesto para rupatadina un doble mecanismo de acción: además de actuar como antagonista de los receptores de la histamina H1, también antagoniza el factor de activación plaquetaria (PAF) que al igual que la histamina, podría ser responsable de las manifestaciones de hiperreactividad bronquial. Teóricamente esto proporcionaría a rupatadina una mayor eficacia clínica que otros antihistamínicos, sin embargo la importancia clínica de este doble mecanismo de acción no está establecida.

**Por el momento no se han publicado ensayos clínicos con rupatadina.** En el único ensayo clínico proporcionado por el laboratorio, rupatadina no ha demostrado ser más eficaz que loratadina en el alivio de los síntomas de la rinitis alérgica estacional.

**No es posible una evaluación adecuada de sus ventajas e inconvenientes con relación a las alternativas disponibles para el tratamiento de la rinitis alérgica. En la actualidad se dispone de varios antihistamínicos H1 cuyo perfil de eficacia y seguridad es mejor conocido, con un menor coste , y mayor experiencia de uso**

**FRASE RESUMEN: "CONTINUAR UTILIZANDO EL TRATAMIENTO CONSIDERADO ACTUALMENTE DE ELECCIÓN, YA QUE LA INFORMACIÓN DISPONIBLE RESPECTO AL NUEVO MEDICAMENTO NO PERMITE PRONUNCIARSE SOBRE SU APORTACIÓN TERAPÉUTICA"**

**CALIFICACIÓN: "EXPERIENCIA CLÍNICA INSUFICIENTE"**

## **BIBLIOGRAFÍA.**

1. Ficha Técnica RUPAFIN® (Laboratorio Uriach & Cía).
2. Rupatadina. CADIME: Ficha de Novedades Terapéuticas 2003(3).
3. Saint-Martin F, Dumur JP, Pérez I, Izquierdo I. A randomized, double-blind, parallel-group study, comparing the efficacy and safety of rupatadine (20 and 10 mg), a new PAF and H1 receptor-specific histamine antagonist, to loratadine 10 mg in the treatment of seasonal allergic rhinitis. Información suministrada por el laboratorio Uriach.
4. Izquierdo I, Lurigados C, Pérez I, Forn J. Rupatadine exhibits a better profile than ebastine in patients with seasonal allergic rhinitis. *Allergy Immunol* 2001;56(Suppl 68):200 (Abstract).
5. Izquierdo I, Pérez I, De la Cruz G, Villa M. Rupatadine in allergic rhinitis: pooled analysis of efficacy data. *Allergy Immunol* 2002;57(Suppl 73):245 (Abstract).
6. Izquierdo I, Pérez I, Villa M, Giral M, Merlos M, Forn J. Lack of electrocardiographic effects of rupatadine, new non-sedating selective histamine H1-receptor and PAF antagonist. *Allergy Immunol* 2001;56(Suppl 68):200-1 (Abstract).

## ANEXO 1. ESTUDIOS

REFERENCIA	DISEÑO Y OBJETIVO	TRATAMIENTO	RESULTADOS	COMENTARIOS
<p>Saint Martin F. Lab Uriach(3).</p> <p>Escala Jadad: 3 puntos</p>	<p>Ensayo clínico, aleatorizado, doble ciego, controlado frente a loratadina.</p> <p><b>OBJETIVO:</b> evaluar la eficacia y seguridad de rupatadina 10 mg y 20 mg versus loratadina 10 mg en el tratamiento de la rinitis alérgica estacional.</p> <p><b>CRITERIOS DE INCLUSIÓN:</b> pacientes con rinitis alérgica estacional causada exclusivamente por polen, con diagnóstico de por lo menos 2 años de antigüedad y en estadio agudo de la enfermedad (puntuación síntomas nasales <math>\geq</math> 5 puntos), test alergia al polen positivo en el momento de inclusión o en el año previo, edad 12-65 años.</p> <p><b>CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:</b> rinitis no alérgica o rinitis debida a hipersensibilidad a otros alergenos distintos al polen, hipersensibilidad a alguno de los medicamentos del estudio y sus excipientes, pólipos nasales o desviación del tabique nasal, ataque de asma agudo o tratamiento del asma en los 3 meses previos, pacientes en terapia hiposensibilizante, tratamiento con ketotifeno en las 2 semanas previas, tratamiento con antihistamínicos orales o cromoglicato en la semana previa o astemizol en el mes previo, antihistamínicos tópicos en las 48 h previas, descongestionantes nasales en las 24 h previas, corticoides tópicos o sistémicos (excepto hidrocortisona tópica &lt;1%), inmunosupresores o medicamentos en investigación en las 2 semanas previas.</p> <p><b>VARIABLES DE EFICACIA:</b></p> <p>- <b>END POINT PRINCIPAL:</b> Mean total daily symptom score (mTDSS) basándose en una evaluación subjetiva por parte del paciente de los síntomas: rinorrea, estornudos, picor nasal, obstrucción nasal, picor conjuntival, lagrimeo y picor faríngeo. Cada paciente rellena un cuestionario por la mañana y por la noche para cada síntoma con la puntuación 0-3 (0=ausencia; 1=leve; 2=moderado; 3=severo). El mTDSS es la media de todos los valores TDSS (Total Daily Symptom Score). TDSS: DSS (Daily Symptom Score) significativo para cada uno de los 7 síntomas. DSS: la media de 2 puntuaciones para cada síntoma dentro de las 24 h tras la administración del medicamento.</p>	<p>N=339 pacientes</p> <p>-Rupatadina(RUP) 10 mg/día (n=112)</p> <p>-Rupatadina 20 mg/día (n=111)</p> <p>-Loratadina(LOR) 10 mg/día (n=116)</p> <p>Duración 15 días</p>	<p><b>EFICACIA:</b></p> <p><b>END POINT PRINCIPAL:</b> mTDSS : <b>no hubo diferencias significativas en el análisis por intención de tratar.</b></p> <p>En el análisis por tratamiento, los valores mTDSS fueron 0,80, 0,85 y 0,92 para RUP 20 mg, RUP 10 mg y LOR 10 mg respectivamente (p=0,03)</p> <p><b>END POINTS SECUNDARIOS:</b></p> <p><b>Análisis ITT:</b> diferencias significativas a favor de rupatadina en las puntuaciones DSSmax, CSS para estornudos y picor nasal, y cambio en el TCSS desde el inicio al final del estudio.</p> <p>No se incluyen los resultados por tratamiento para los end points secundarios.</p> <p><b>EFECTOS ADVERSOS:</b> No hubo diferencias significativas en cuanto a la incidencia de efectos adversos en los 3 grupos (64,9%; 53,6% y 49,1% con RUP 20, RUP 10 y LOR 10 respectivamente. El efecto adverso más frecuente fueron las cefaleas 23,4%; 14,3% y 12,1% en RUP 20, RUP 10 y LOR 10 respectivamente. Somnolencia (25%, 12,5% y 7,8%) diferencias significativas entre RUP20 y los otros dos tratamientos; astenia (11,7%; 10,7% y 6%), y tos (5,4%; 8% y 4,3%). Otros efectos adversos con una incidencia menor del 5% fueron dolor de espalda, sequedad de boca y faringitis.</p> <p>12 pacientes abandonaron el tratamiento debido a los efectos adversos (no se especifica qué fármaco estaban tomando)</p>	<p>- En el análisis por intención de tratar no hubo diferencias significativas en el end-point principal.</p> <p>- No se conoce el método de aleatorización ni el de enmascaramiento.</p>

REFERENCIA	DISEÑO Y OBJETIVO	TRATAMIENTO	RESULTADOS	COMENTARIOS
	<p>- END POINTS SECUNDARIOS: mDSS (mean Daily Symptom Score): media de cada paciente para todas las DSS de un síntoma. DSSmax (maximum value for DSS). TDSSmax (maximum value for TDSS). P<sub>dmax0</sub> y P<sub>dmax1</sub>: porcentaje de días en que DSSS (daily severest symptom score) fue 0 ó 1, respectivamente. CSS: puntuación dada por el investigador a cada síntoma en cada una de las visitas; el CSS se evalúa en una escala de 0-3 puntos; 0=empeoramiento; 1=no cambio; 2= mejora; 3= desaparición de los síntomas. TCSS: media de los 7 CSS en cada visita.</p>			

## COMITÉ DE REDACCIÓN

- Iñigo Aizpurua Imaz. Farmacéutico de CEVIME. Departamento de Sanidad.
- Susana Fernández Gallastegui. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Uribe. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Julia Fernández Uria. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Bilbao. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Josu Ibarra Amarica. Médico de Atención Primaria; Comarca Araba. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Nekane Jaio Atela. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Interior. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Itxasne Lekue Alcorta. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Ezkerraldea- Enkarterri. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Carlos Martínez Martínez. Farmacéutico de Farmacia Hospitalaria; Hospital de Txagorritxu. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Carmela Mozo Avellaned. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Este. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Justo Mugica Campos. Médico de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Oeste. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Elena Olloquiegui Biurrarena. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Oeste. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Isabel Porrás Arregui. Farmacéutica de CEVIME. Departamento de Sanidad.
- Juan Salgado Sáez. Médico de Atención Primaria; Comarca Interior. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Luisa Ugedo Urruela. Farmacóloga; Facultad de Medicina y Odontología. Universidad del País Vasco.