

## RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

### 1. NOME DO MEDICAMENTO

RINIALER 10 mg comprimidos.

### 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido contém:

10 mg de rupatadina (sob a forma de fumarato).

Excipiente com efeito conhecido:

Lactose 57.57 mg sob a forma de lactose mono-hidratada

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

### 3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido.

Comprimidos redondos, de cor salmão clara.

### 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

#### 4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento sintomático da rinite alérgica e urticária em adultos e adolescentes (com mais de 12 anos de idade).

#### 4.2 Posologia e modo de administração

Adultos e adolescentes (mais de 12 anos de idade)

A dose recomendada é de 10 mg (1 comprimido) uma vez por dia, administrada com ou sem alimentos.

Idosos

Rupatadina deve ser usada com precaução nos doentes idosos (ver secção 4.4).

Doentes pediátricos

Rupatadina 10 mg comprimidos não é recomendado em crianças com idade inferior a 12 anos.

Em crianças dos 2 aos 11 anos de idade, é recomendada a administração de rupatadina 1 mg/ml solução oral.

Doentes com insuficiência renal ou hepática

Uma vez que não há experiência clínica em doentes com insuficiência hepática ou renal, não se recomenda presentemente a utilização de Rupatadina 10 mg comprimidos nestes doentes.

#### 4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

#### 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

A administração de rupatadina com sumo de toranja não é recomendada (ver secção 4.5).

A combinação de rupatadina com inibidores potentes do CYP3A4 deve ser evitada e administrada com precaução com inibidores moderados do CYP3A4 (ver secção 4.5).

Pode ser necessário um ajuste de dose dos substratos sensíveis do CYP3A4 (por exemplo, sinvastatina, lovastatina) e dos substratos do CYP3A4 com um índice terapêutico estreito (por exemplo, ciclosporina, tacrolimus, sirolimus, everolimus, cisaprida), tendo em conta que a rupatadina pode aumentar as concentrações

plasmáticas destas substâncias (ver secção 4.5).

A segurança cardíaca da rupatadina foi avaliada num estudo QT/QTc completo. Rupatadina até 10 vezes a dose terapêutica não produziu qualquer alteração no ECG e portanto não levanta preocupações relacionadas com a segurança cardíaca. Contudo, a rupatadina deve ser usada com precaução em doentes com intervalo QT prolongado, doentes com hipocalémia não corrigida, doentes com patologia pró-arrítmica em curso, tais como bradicardia clinicamente significativa, isquemia miocárdica aguda.

Rupatadina deve ser usada com precaução em doentes idosos (idade igual ou superior a 65 anos). Embora globalmente, nos ensaios clínicos, não se tivessem observado diferenças quanto à eficácia ou segurança, não pode ser excluída a existência de uma maior sensibilidade nalguns doentes idosos, atendendo ao reduzido número de doentes idosos incluídos (ver secção 5.2).

Em relação à utilização em crianças com menos de 12 anos de idade e em doentes com insuficiência renal ou hepática, ver secção 4.2.

Devido à presença de lactose mono-hidratada em rupatadina 10 mg comprimidos, doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou má absorção de glucose-galactose não deverão tomar este medicamento.

#### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

Os estudos de interação foram apenas realizados em adultos e adolescentes (com mais de 12 anos) com rupatadina 10 mg comprimidos.

##### ***Efeitos de outros medicamentos sobre a rupatadina***

A administração concomitante com inibidores potentes do CYP3A4 (ex. itraconazol, cetoconazol, voriconazol, posaconazol, inibidores da protease do VIH, claritromicina, nefazodona) deve ser evitada e a administração concomitante com inibidores moderados do CYP3A4 (eritromicina, fluconazol, diltiazem) deve ser realizada com precaução.

A administração concomitante de 20 mg de rupatadina e cetoconazol ou eritromicina aumenta a exposição sistémica à rupatadina 10 e 2-3 vezes respetivamente. Estas modificações não foram associadas a um efeito no intervalo QT ou a um aumento das reações adversas em comparação com a administração separada dos fármacos.

Interação com a toranja: A administração concomitante de rupatadina e sumo de toranja aumenta a exposição sistémica à rupatadina 3,5 vezes. O sumo de toranja não deve ser tomado em simultâneo.

##### ***Efeitos da rupatadina sobre outros medicamentos***

A administração concomitante da rupatadina com outros fármacos metabolizados, com janelas terapêuticas estreitas, deve ser realizada com precaução, uma vez que o conhecimento do efeito da rupatadina sobre outros medicamentos é limitado.

Interação com o álcool: Após a ingestão de álcool, verificou-se que uma dose de 10 mg de rupatadina produziu efeitos marginais nalguns testes de desempenho psicomotor, embora não fossem significativamente diferentes dos produzidos pela simples ingestão de álcool. Uma dose de 20 mg aumentou os efeitos causados pela ingestão de álcool.

Interação com os depressores do SNC: Tal como com outros anti-histamínicos, as interações com os depressores do SNC não podem ser excluídas.

Interação com estatinas: Foram notificados aumentos assintomáticos de CPK pouco frequentemente nos ensaios clínicos com a rupatadina. O risco de interação com estatinas, algumas das quais também metabolizadas pela isoenzima do citocromo P450 CYP3A4, é desconhecido. Por estes motivos, a rupatadina deve ser usada com precaução quando for administrada concomitantemente com estatinas.

Interação com o midazolam: Após a administração de 10 mg de rupatadina em combinação com 7,5 mg de midazolam, verificou-se um aumento ligeiro da exposição (C<sub>max</sub> e AUC) do midazolam. Por este motivo, a

rupatadina atua como um inibidor ligeiro do CYP3A4.

#### 4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

##### Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização da rupertadina em mulheres grávidas é limitada. Estudos em animais não revelaram efeitos lesivos diretos ou indiretos em relação à gravidez, desenvolvimento embrionário/fetal, parto ou desenvolvimento pós-natal (ver secção 5.3). Como medida de precaução, é preferível evitar a rupertadina durante a gravidez.

##### Amamentação

No animal, a rupertadina é excretada pelo leite materno. Na mulher, desconhece-se se a rupertadina é excretada pelo leite materno. A decisão deve ser tomada relativamente à descontinuação da amamentação ou do tratamento com a rupertadina tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício terapêutico para a mulher.

##### Fertilidade

Não existem dados clínicos sobre fertilidade. Estudos em animais demonstraram uma redução significativa da fertilidade em níveis de exposição superiores aos observados em seres humanos com a dose terapêutica máxima (ver secção 5.3).

#### 4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Rupertadina 10 mg não mostrou ter qualquer efeito sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Contudo, deve ter-se cuidado antes de conduzir ou utilizar máquinas quando a reação individual do doente à rupertadina ainda não foi estabelecida.

#### 4.8 Efeitos indesejáveis

Rupertadina 10 mg foi administrada a mais de 2,043 doentes adultos e adolescentes em ensaios clínicos, 120 dos que tomaram rupertadina foi durante pelo menos 1 ano.

As reações adversas mais frequentes nos ensaios clínicos controlados foram sonolência (9,4%), cefaleia (6,9%) e fadiga (3,1%), astenia (1,5%), boca seca (1,2%) e tonturas (1,03%).

A maioria das reações adversas observadas nos ensaios clínicos foram ligeiras a moderadas em gravidade e normalmente não conduziram à interrupção da terapia.

As frequências das reações adversas são definidas da seguinte forma:

- *Frequentes* ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ )
- *Pouco frequentes* ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ )
- *Raros* ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ )

A frequência das reações adversas notificadas em doentes tratados com rupertadina 10 mg comprimidos durante os ensaios clínicos e recebidas de relatos espontâneos foram as seguintes:

Classe de sistemas de órgãos	Frequentes ( $\geq 1/100$ a $< 1/10$ )	Pouco Frequentes ( $\geq 1/1000$ a $< 1/100$ )
Infeções e infestações		Faringite Rinite
Doenças do metabolismo e nutrição		Aumento do apetite
Doenças do sistema nervoso	Tonturas Cefaleias	Perturbação da atenção

	Sonolência	
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		Tosse Garganta seca Epistaxis Secura nasal Dor orofaríngea
Doenças gastrointestinais	Boca seca	Dor abdominal Dor abdominal superior Diarreia Dispepsia Náusea Vómitos Obstipação
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Exantema
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos		Artralgia Dor lombar Mialgia
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Astenia Fadiga	Indisposição Pirexia Sede Irritabilidade
Exames complementares de diagnóstico		Aumento da alanina aminotransferase Aumento do aspartato aminotransferase Aumento da creatinofosfoquinase no sangue Teste da função hepática anormal Aumento de peso

Adicionalmente, foram notificadas três reações adversas raras no período pós-autorização: taquicardia, palpitações e reações de hipersensibilidade (incluindo reações anafiláticas, angioedema e urticária) foram notificadas na experiência pós-comercialização com rupatadina comprimidos de 10 mg

#### **Notificação de suspeitas de reações adversas**

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>  
(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: [farmacovigilancia@infarmed.pt](mailto:farmacovigilancia@infarmed.pt)

#### **4.9 Sobredosagem**

Nenhum caso de sobredosagem foi relatado. Num estudo clínico de segurança doses diárias de 100 mg de rupatadina durante 6 dias foram bem toleradas. A reação adversa mais frequente foi sonolência. Se ocorrer ingestão acidental de doses muito elevadas, tratamento sintomático conjuntamente com medidas de suporte adequadas devem ser administradas.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 PROPRIEDADES FARMACODINÂMICAS**

Grupo farmacoterapêutico: 10.1.2 Medicação antialérgica, Anti-histamínicos, Anti-histamínicos H1 não sedativos. Código ATC: R06AX28.

A rupatadina é um anti-histamínico de segunda geração, antagonista da histamina de longa duração, com atividade antagonista seletiva dos recetores H1 periféricos. Alguns metabolitos (desloratadina e os seus metabolitos hidroxilados) retêm atividade anti-histamínica e podem contribuir parcialmente para a eficácia global do medicamento.

Estudos *in vitro* com rupatadina em doses elevadas mostraram uma inibição da desgranulação dos mastócitos induzida por estímulos imunológicos e não-imunológicos, bem como a libertação de citoquinas, particularmente do TNF-alfa em mastócitos e em monócitos humanos. A relevância clínica dos dados experimentais observados ainda está por confirmar.

Ensaio clínico em voluntários (n=393) e doentes (n=2650) com rinite alérgica e urticária idiopática crónica não mostraram quaisquer efeitos significativos sobre o eletrocardiograma quando a rupatadina foi administrada em doses que variaram entre 2 mg e 100 mg.

A urticária idiopática crónica foi estudada como um modelo clínico para situações do tipo urticária, já que a fisiopatologia subjacente é semelhante, independente da etiologia, e porque os doentes crónicos podem ser recrutados prospectivamente com maior facilidade. Tendo em conta que a libertação de histamina é um fator causal em todas as doenças do tipo da urticária, espera-se que a rupatadina seja eficaz no alívio sintomático de outras situações do tipo da urticária, para além da urticária idiopática crónica, tal como é aconselhado nas orientações clínicas.

Em ensaios placebo controlados em doentes com Urticária Idiopática Crónica a rupatadina foi eficaz na redução da intensidade média do prurido a partir da linha de base durante as 4 semanas de tratamento (alteração vs linha de base: rupatadina 57,5%, placebo 44,9%) e na redução do número médio de pápulas (54,3% vs 39,7%).

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

### Absorção e biodisponibilidade

A rupatadina é rapidamente absorvida após administração oral, com um t<sub>max</sub> de aproximadamente 0,75 horas após a ingestão. A C<sub>max</sub> média foi de 2,6 ng/ml após uma dose única de 10 mg e de 4,6 ng/ml após uma dose única de 20 mg. A farmacocinética da rupatadina foi linear para uma dose entre 10 e 20 mg após doses únicas e repetidas.

Após uma dose de 10 mg uma vez por dia durante 7 dias, a C<sub>max</sub> média foi de 3,8 ng/ml. A concentração plasmática evoluiu bi-exponencialmente com uma semivida de eliminação de 5,9 horas. A taxa de ligação da rupatadina às proteínas plasmáticas foi de 98,5-99%.

Como a rupatadina nunca foi administrada em humanos por via endovenosa, não existem dados disponíveis sobre a sua biodisponibilidade absoluta.

### Efeito da ingestão de alimentos

A ingestão de alimentos aumentou a exposição sistémica (AUC) à rupatadina em cerca de 23%. A exposição a um dos seus metabolitos ativos e ao metabolito inativo principal foi praticamente a mesma (redução de cerca de 5% e 3%, respetivamente). O tempo até atingir a concentração plasmática máxima (t<sub>max</sub>) da rupatadina foi atrasado uma hora. A concentração plasmática máxima (C<sub>max</sub>) não foi afetada pela ingestão de alimentos. Estas diferenças não tiveram significado clínico.

### Metabolismo e eliminação

Num estudo de excreção em seres humanos (40 mg de <sup>14</sup>C-rupatadina), 34,6% da radioatividade administrada foi recuperada na urina e 60,9% nas fezes recolhidas durante 7 dias. A rupatadina sofre um considerável metabolismo pré-sistémico quando administrada por via oral. As quantidades de substância ativa inalterada encontradas nas fezes e na urina foram insignificantes. Isto significa que a rupatadina é quase completamente metabolizada. Os metabolitos ativos desloratadina e outros derivados hidroxilados contribuíram aproximadamente em 27% e 48%, respetivamente, para a exposição sistémica total das substâncias ativas. Estudos de metabolismo *in vitro* em microsomas hepáticos humanos indicam que a rupatadina é principalmente metabolizada pelo citocromo P450 (CYP 3A4).

Com base em estudos *in vitro*, é improvável o potencial inibitório da rupatadina em relação aos CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C19, UGT1A1 e UGT2B7. Não se espera que a rupatadina iniba os seguintes

transportadores na circulação sistémica OATP1B1, OATP1B3 e BCRP (proteína de resistência ao cancro de mama) hepática e intestinal. Além disso, foi detetada uma inibição ligeira da gp-P intestinal (glicoproteína-P).

Num estudo *in vitro* de indução do CYP, o risco de indução do CYP1A2, CYP2B6 e CYP3A4 no fígado *in vivo* pela rupatadina é improvável. Com base num estudo *in vivo*, a rupatadina atua como um inibidor ligeiro do CYP3A4.

#### Grupos específicos de doentes

Num estudo realizado com voluntários saudáveis para se comparar os resultados em adultos jovens e em idosos, os valores da AUC e de C<sub>max</sub> para a rupatadina foram mais elevados nos idosos do que nos adultos jovens. Isto acontece provavelmente devido a uma diminuição do efeito de metabolismo de primeira passagem hepático nos idosos. Estas diferenças não foram apreciáveis nos metabolitos analisados. A semivida média de eliminação da rupatadina nos voluntários idosos e nos voluntários jovens foi de 8,7 horas e de 5,9 horas, respetivamente. Como estes resultados para a rupatadina e seus metabolitos não foram clinicamente significativos, concluiu-se que não é necessário ajuste de dose quando se utiliza a dose de 10 mg em doentes idosos.

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Os dados pré-clínicos não revelam perigo especial para o ser humano nos estudos convencionais de farmacologia, toxicidade por administração repetida, genotoxicidade e potencial carcinogénico. Mais de 100 vezes a dose recomendada clinicamente para a rupatadina (10 mg) não aumentou o intervalo QTc ou o QRS nem produziu arritmias em várias espécies animais, tais como ratos, cobaias e cães. A rupatadina e um dos seus principais metabolitos ativos nos humanos, a 3-hidroxidesloratadina, não afetaram o potencial de ação cardíaco em fibras de Purkinje isoladas de cão em concentrações pelo menos 2000 vezes superiores à C<sub>max</sub> atingida após a administração de uma dose de 10 mg de rupatadina em humanos. Num estudo que avaliou o efeito num canal HERG humano clonado, a rupatadina inibiu esse canal numa concentração 1685 vezes superior à C<sub>max</sub> obtida após a administração de 10 mg de rupatadina. A desloratadina, o metabolito com maior atividade, não teve nenhum efeito a uma concentração de 10 micromolar. Estudos de distribuição tecidual em ratos com rupatadina radioativa mostraram que a rupatadina não se acumula no tecido cardíaco.

No Rato observou-se uma redução significativa na fertilidade masculina e feminina quando se usou uma dose elevada de 120 mg/kg/dia, proporcionando uma C<sub>max</sub> 268 vezes a obtida no Homem com uma dose terapêutica (10 mg/dia). A toxicidade fetal (atraso no crescimento, ossificação incompleta, pequenas alterações esqueléticas) foi reportada em ratos apenas com doses materno-tóxicas (25 e 120 mg/kg/dia). Em coelhos, não se evidenciou toxicidade de desenvolvimento com doses até 100 mg/kg. Os efeitos adversos sobre o desenvolvimento foram evidenciados com 5 mg/kg/dia no rato e 100 mg/kg/dia em coelhos, o que corresponde a C<sub>max</sub> respetivamente 45 e 116 vezes mais elevadas do que as obtidas no Homem com uma dose terapêutica (10 mg/dia).

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

Amido de milho pré-gelificado  
Celulose microcristalina  
Óxido de ferro vermelho (E-172)  
Óxido de ferro amarelo (E-172).  
Lactose mono-hidratada.  
Estearato de magnésio.

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

### **6.3 Prazo de validade**

3 anos.

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Manter o blister na embalagem de origem para proteger da luz.

#### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Blister PVC/PVDC/alumínio.

Embalagens de 3, 7, 10, 15, 20, 30, 50 e 100 comprimidos. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

#### **6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento**

Não existem requisitos especiais.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

### **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Bial – Portela & C<sup>a</sup>., S.A.

À Av. da Siderurgia Nacional - 4745-457 S. Mamede do Coronado

Telefone: + 351 22 9866100

Fax: + 351 22 9866190

e-mail: info@bial.com

### **8. NÚMERO (S) DE AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Nº de registo: 3843588 – 15 comprimidos, 10 mg, blister PVC/PVDC/Alu

Nº de registo: 3843687 – 20 comprimidos, 10 mg, Blister, PVC/PVDC/Alu

### **9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 08 de janeiro de 2002

Data da última renovação:

### **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**