

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Rinialer 1 mg/ml solução oral.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada ml de solução oral contém: 1 mg de rupatadina (sob a forma de fumarato)

Excipientes com efeito conhecido:

Sacarose 300 mg/ml

Metilparabeno (E218) 1,00 mg/ml

Propilenoglicol (E-1520) 200 mg/ml

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução oral.

Solução límpida de cor amarela.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Rinialer 1 mg/ml solução oral está indicado no tratamento sintomático da:

- Rinite alérgica (incluindo a rinite alérgica persistente) em crianças dos 2 aos 11 anos (ver secção 5.1).
- Urticária em crianças dos 2 aos 11 anos (ver secção 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Crianças de 2 a 11 anos de idade

Dosagem para crianças com peso igual ou superior a 25 kg: 5 ml (5 mg de rupatadina) de solução oral uma vez por dia, com ou sem alimentos.

Dosagem para crianças com peso igual ou superior a 10 kg e inferior a 25 kg: 2,5 ml (2,5 mg de rupatadina) de solução oral uma vez por dia, com ou sem alimentos.

Crianças com menos de 2 anos de idade

A administração deste medicamento não está recomendada em crianças com menos de 2 anos devido à falta de dados nesta população (ver secção 4.4).

Adultos e adolescentes (com mais de 12 anos de idade)

Em adultos e adolescentes (mais de 12 anos de idade), a administração de comprimidos de rupatadina 10 mg é mais adequada.

Doentes com insuficiência renal ou hepática:

Dada a inexistência de dados clínicos disponíveis em doentes com insuficiência renal ou hepática, o uso de rupatadina não está atualmente recomendada neste tipo de doentes.

Modo de administração

Via oral.

Instruções de utilização

- Para abrir o frasco pressione a tampa e rode no sentido contrário aos ponteiros do relógio.
- Colocar a seringa na cápsula perfurada do frasco, e virar o frasco ao contrário.
- Encher a seringa com a dose recomendada.
- Administrar diretamente usando a seringa doseadora.
- Lavar a seringa após cada utilização.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à rupatadina ou a qualquer dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

A segurança de rupatadina solução oral em crianças com idade inferior a 2 anos não foi ainda estabelecida.

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

A segurança cardíaca da rupatadina 10 mg comprimidos foi avaliada num estudo QT/QTc completo no adulto. 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 hipocalcemia não corrigida, doentes com patologia pró-arrítmica em curso, tais como bradicardia clinicamente significativa, isquemia miocárdica aguda.

Os aumentos da creatinofosfoquinase no sangue, alanina aminotransferase e aspartato aminotransferase, bem como as anomalias nos testes da função hepática foram notificados como reações adversas pouco frequentes com rupatadina 10 mg comprimidos.

Este medicamento contém sacarose pelo que pode ser prejudicial para os dentes. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à frutose, má absorção de glucose-galactose ou insuficiência de sacarase-isomaltase não devem tomar este medicamento.

Este medicamento contém metilparabeno, pelo que pode causar reações alérgicas (possivelmente retardadas).

Este medicamento contém 200 mg de propilenoglicol por ml.

A administração concomitante com qualquer substrato da álcool desidrogenase, como o etanol, pode induzir efeitos adversos em crianças com menos de 5 anos de idade.

Embora o propilenoglicol não tenha demonstrado causar toxicidade reprodutiva ou no desenvolvimento em animais ou humanos, pode alcançar o feto e foi encontrado no leite. Como consequência, a administração de propilenoglicol a doentes grávidas ou a amamentar deve ser considerada caso a caso.

É necessária monitorização médica em doentes com funções renal ou hepática comprometidas, pois têm sido notificados vários eventos adversos atribuídos ao propilenoglicol, tais como disfunção renal (necrose tubular aguda), insuficiência renal aguda e disfunção hepática.

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por 1 ml, o que significa que é essencialmente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação com rupatadina solução oral em crianças.

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 10 mg comprimidos e sumo de toranja aumenta a exposição sistémica à rupatadina 3,5 vezes. Isto acontece porque a toranja tem um ou mais compostos que inibem o citocromo CYP3A4 e podem aumentar a concentração plasmática dos fármacos metabolizados através do CYP3A4, como a rupatadina. Adicionalmente foi sugerido que a toranja pode inibir o sistema de transporte intestinal do fármaco mediado pela glicoproteína P. O sumo de toranja não deve ser tomado simultaneamente.

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, comprimidos, 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_{max} e AUC) do

midazolam. Por este motivo, a rupatadina atua como um inibidor ligeiro do CYP3A4.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Os dados sobre um número limitado (2) de grávidas expostas não revelaram efeitos adversos da rupatadina na gravidez ou na saúde do feto/ recém-nascido. Até à data não existem outros dados epidemiológicos disponíveis. Estudos em animais não indicam quaisquer 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 rupatadina durante a gravidez.

Amamentação

No animal, a rupatadina é excretada no leite. Na mulher, desconhece-se se a rupatadina é excretada pelo leite materno. A decisão deve ser tomada relativamente à descontinuação da amamentação ou do tratamento com a rupatadina 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

Rupatadina 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 rupatadina ainda não foi estabelecida

4.8 Efeitos indesejáveis

Os ensaios clínicos com rupatadina solução oral em crianças com idades compreendidas entre os 2-11 anos incluíram 626 doentes. Destes, 147 foram tratados com rupatadina 2,5 mg, 159 foram tratados com rupatadina 5 mg, 249 receberam placebo e 71 receberam desloratadina.

As frequências das reações adversas são definidas da seguinte forma:

Frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Pouco frequentes ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$)

A frequência das reações adversas notificadas em doentes tratados com rupatadina solução oral durante os ensaios clínicos foi a seguinte:

Termo da Classe de sistemas de órgãos		Rupatadina 2.5 mg	Rupatadina 5 mg	Placebo
Frequência	Termo preferido	(n=147)	(n=159)	(n=249)
Infeções e infestações				
<u>Pouco frequentes</u>	<i>Gripe</i>	0	1 (0.63%)	0
	<i>Nasofaringite</i>	1 (0.68%)	0	0
	<i>Infeção do trato respiratório superior</i>	1 (0.68%)	0	0
Doenças do sangue e do sistema linfático				
<u>Pouco frequentes</u>	<i>Eosinofilia</i>	0	1 (0.63%)	0
	<i>Neutropenia</i>	0	1 (0.63%)	0
<i>Doenças do sistema nervoso</i>				
<u>Frequentes</u>	<i>Cefaleia</i>	2 (1.36%)	4 (2.52%)	4 (1.61%)
	<i>Sonolência</i>	0	2 (1.26%)	0
<u>Pouco frequentes</u>	<i>Tontura</i>	0	1 (0.63%)	1 (0.40%)
<i>Doenças Gastrointestinais</i>				
<u>Pouco frequentes</u>	<i>Náusea</i>	0	1 (0.63%)	2 (0.80%)
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos				
<u>Pouco frequentes</u>	<i>Eczema</i>	0	1 (0.63%)	1 (0.40%)
	<i>Suores noturnos</i>	0	1 (0.63%)	0
Perturbações gerais e alterações no local de administração				
<u>Pouco frequentes</u>	<i>Fadiga</i>	0	1 (0.63%)	0

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

4.9 Sobredosagem

Nenhum caso de sobredosagem foi relatado em adultos e crianças. 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.

A rupatadina em solução oral apresentou um perfil farmacocinético em crianças com idades compreendidas entre 6-11 anos similar ao do adulto (> 12 anos): foi também observado um efeito farmacodinâmico (supressão da área da pápula, efeito anti-histamínico) após 4 semanas de tratamento. Um estudo aleatorizado, com dupla ocultação, controlado com placebo, confirmatório, em crianças com idades entre os 6-11 anos, com rinite alérgica persistente, mostrou que a rupatadina solução oral tinha um melhor perfil na redução dos sintomas nasais (rinorreia e irritação do nariz, boca, garganta e/ou ouvidos) do que o placebo em crianças com rinite alérgica persistente após 4 e 6 semanas de tratamento. Adicionalmente foi observada uma melhoria significativa da qualidade de vida durante o estudo comparativamente com o placebo.

A urticária crónica idiopática foi estudada como um modelo clínico para avaliar a eficácia dos compostos antiH1 em todas as situações de urticária, uma vez que a fisiopatologia subjacente é semelhante, independentemente da sua etiologia, e basicamente porque os doentes crónicos podem ser mais facilmente recrutados para um estudo clínico.

A urticária é uma doença desencadeada por mastócitos, pela histamina e outros mediadores (PAF e citoquinas) são os principais mediadores no desenvolvimento de lesões urticariformes. Tendo em conta que a rupatadina tem a capacidade de bloquear a libertação de histamina e outros mediadores inflamatórios, espera-se que a rupatadina seja um tratamento eficaz no alívio dos sintomas para outras situações de urticária, para além da urticária idiopática crónica, conforme aconselhado nas orientações clínicas.

A eficácia da rupatadina em solução oral na urticária crónica idiopática em crianças com idades entre os 2-11 anos foi demonstrada num ensaio multicêntrico, aleatorizado, controlado com a substância ativa e com placebo. Globalmente foram incluídas 206 crianças, das quais 113 com idades compreendidas entre 2-5 anos e 93 com idades entre 6 -11 anos. As crianças foram tratadas com rupatadina (n=66), placebo (n=69) e desloratadina (n=71). A dose administrada de rupatadina foi de 2,5 mg em crianças com peso até 25 kg e 5 mg em crianças com peso superior a 25 kg. A dose administrada de desloratadina foi de 1,25 mg em crianças com peso até 25 kg e 2,5 mg em crianças com peso superior a 25 kg. Foi demonstrada uma melhoria estatisticamente significativa versus placebo na alteração média da pontuação semanal da atividade da urticária (UAS7; incluindo pápulas e prurido), como principal endpoint, avaliado após 6 semanas de tratamento (rupatadina -11.77 versus placebo -5.55; $p < 0.001$). A percentagem média de redução no número de pápulas no final do tratamento (endpoint) versus início (baseline) foi de 56,7% com a rupatadina, 49,4% com desloratadina e 22,7% com placebo. A percentagem média de redução do prurido no final do estudo versus início foi de 56,8% com a rupatadina, 46,7% com a desloratadina e 33,4% com o placebo. Ambos os tratamentos (rupatadina e desloratadina) demonstraram melhorias estatisticamente significativas relativamente ao placebo na redução das pápulas e prurido, não havendo diferenças estatisticamente significativas entre os tratamentos com as substâncias ativas no que se refere a estes resultados. A percentagem de doentes respondedores de mais de 50% na pontuação da atividade semanal da urticária (escala UAS7; urticária e prurido) foi observada em 61% das crianças tratadas com rupatadina comparativamente com 36% das crianças tratadas com placebo, e 54% das crianças tratadas com desloratadina.

Ensaio clínico em voluntários (n=393) e doentes (n=2,650) com rinite alérgica e urticária idiopática crónica não mostraram quaisquer efeitos significativos sobre o eletrocardiograma quando a rupatadina, em comprimidos, foi administrada em doses que variaram entre 2 mg e 100 mg.

A Agência Europeia do Medicamento dispensou a obrigação de submeter os resultados dos estudos com Rinialer solução oral em todas as subcategorias da população pediátrica na rinite alérgica e urticária crónica (ver secção 4.2).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

População pediátrica

No subgrupo das crianças com idades compreendidas entre 2-5 e 6-11 anos, a rupatadina foi rapidamente absorvida e a C_{max} média foi de 1,9 e 2,5 ng/ml, respetivamente, após uma dose oral repetida. Em termos de exposição, a média total da área abaixo da curva (AUC) foi de 10.4 ng.h/ml em crianças dos 2-5 anos e 10.7 ng.h/ml em crianças dos 6-11 anos. Todos estes valores foram semelhantes aos obtidos em adultos e adolescentes.

A semivida de eliminação da rupatadina em crianças dos 2-5 anos foi de 15,9 h e em crianças dos 6-11 anos foi de 12,3 h, e foi mais prolongada do que a referida com os comprimidos em adultos e adolescentes.

Efeito da ingestão de alimentos

Não foi realizado qualquer estudo sobre o efeito da comida na rupatadina solução oral. A influência da comida foi realizada em adultos e adolescentes com rupatadina 10 mg comprimidos. A ingestão de alimentos aumentou a exposição sistêmica (AUC) à rupatadina em cerca de 23%. A concentração plasmática máxima (C_{max}) não foi afetada pela ingestão de alimentos. Estas diferenças não tiveram significado clínico.

Metabolismo e eliminação

Num estudo de excreção em adultos, 34,6% da rupatadina administrada foi recuperada na urina e 60,9% nas fezes recolhidas durante 7 dias. A rupatadina sofre um considerável metabolismo pré-sistêmico 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 sistêmica total das substâncias ativas. Estudos de metabolismo *in vitro* em microssomas 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 sistêmica 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.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados pré-clínicos não revelam perigo especial para o ser humano, com base em estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose 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_{max} 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 1,685 vezes superior à C_{max} obtida após a administração de 10 mg de rupatadina. 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_{max} 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. As doses sem efeito adverso sobre o desenvolvimento foram determinadas em 5 mg/kg/dia no rato e 100 mg/kg/dia em coelhos, o que corresponde a valores de C_{max} 45 e 116 vezes mais elevados respetivamente do que os obtidos no Homem com uma dose terapêutica (10 mg/dia).

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Propilenoglicol (E1520)

Ácido cítrico anidro

Fosfato dissódico anidro

Sacarina sódica

Sacarose

Metilparabeno (E-218),

Amarelo de quinoleína (E-104),

Aroma de banana (mistura de substâncias aromatizantes, preparações aromatizantes e substâncias naturais aromatizantes, e propilenoglicol)

Água purificada.

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

30 meses. O prazo de validade após a abertura é igual ao prazo de validade mencionado na caixa ou no frasco.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco de 120 ml, de cor âmbar, em tereftalato de polietileno (PET) com rolha amarela perfurada de polietileno de baixa densidade (LDPE) com fecho resistente a abertura por crianças, embalado numa cartonagem que contém também uma seringa oral de 5 ml (polipropileno, polietileno) com graduações de 0,25 ml.

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^a, S.A
À Av. da Siderurgia Nacional
4745-457 S. Mamede do Coronado
Portugal

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Nº de registo: 5453253 – 120 ml de solução oral, 1 mg/ml, 1 frasco

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

Data da primeira autorização: 26 de março de 2012.

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO