

## MODELO DE BULA

---

### **I) IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO**

**RUPAFIN**  
fumarato de rupatadina

**USO ADULTO**  
**USO ORAL**

#### **Forma Farmacêutica e Apresentações**

Comprimidos. Embalagem com 6, 10 ou 20 comprimidos.

#### **Composição:**

Cada comprimido contém:

fumarato de rupatadina (equivalente a 10 mg de rupatadina base) .....12,80 mg

*Excipientes: amido, celulose microcristalina, óxido férrico vermelho, óxido férrico amarelo, lactose monoidratada, estearato de magnésio.*

### **II) INFORMAÇÕES PARA O PACIENTE**

#### **Como este medicamento funciona?**

Este medicamento é um anti-histamínico (antialérgico) que age promovendo o alívio dos sintomas associados à rinite alérgica (inflamação da mucosa nasal de natureza alérgica) e tratamento da urticária crônica idiopática. Sua ação se inicia entre 15 minutos a 1 hora após a administração.

#### **Por que este medicamento foi indicado?**

Este medicamento foi indicado para aliviar os sintomas relacionados à rinite alérgica (inflamação da mucosa nasal de natureza alérgica) e da urticária crônica idiopática.

Sendo que os estudos feitos com a rupatadina mostraram melhora dos sintomas como prurido e lesões após 6 semanas de uso da medicação nas dosagens de 10 mg e 20 mg quando comparadas ao placebo (59.5% e 66.1% respectivamente). Alguns dos efeitos foram observados logo após a primeira dosagem de rupatadina demonstrando um rápido início de ação quando comparado ao placebo.

As lesões de pele diminuiram significantes mais com a rupatadina em doses de 10 e 20mg (54.3% e 57.0%, respectivamente) do que com o placebo (39.7%) após um período de 4 semanas.

#### **Quando não devo usar este medicamento?**

Este medicamento não é indicado para pacientes com alergia à rupatadina ou a qualquer outro componente da sua fórmula.

#### **Advertências**

O uso deste medicamento não é recomendado em portadores de doença nos rins e no fígado. Não deve ser associado aos medicamentos que inibem o citocromo P450 como o cetoconazol e a eritromicina. Também não é recomendada a administração com suco de toranja (grapefruit).

Pessoas com intolerância a lactose e galactose não devem utilizar a medicação devido à presença de lactose.

#### **Gravidez e lactação**

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista. Informe seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do

tratamento ou após seu término. Mulheres que estão amamentando não devem utilizar a medicação, a menos que seu médico considere o potencial benéfico materno superior ao risco potencial do bebê.

**ESTE MEDICAMENTO NÃO DEVE SER UTILIZADO POR MULHERES GRÁVIDAS SEM ORIENTAÇÃO MÉDICA OU DO CIRURGIÃO-DENTISTA.**

**MULHERES QUE ESTÃO AMAMENTANDO NÃO DEVEM UTILIZAR A MEDICAÇÃO, A MENOS QUE SEU MÉDICO CONSIDERE O POTENCIAL BENÉFICO MATERNO SUPERIOR AO RISCO POTENCIAL DO BEBÊ.**

#### **Uso em crianças**

O uso deste medicamento não é recomendado em menores de 12 anos.

#### **Uso em idosos**

Este medicamento deve ser usado com cuidado em pacientes acima de 65 anos, até o momento, não há dados que indiquem a necessidade do ajuste de dose para esses pacientes.

#### **Risco de uso por via não recomendada**

RUPAFIN (fumarato de rupatadina) deve ser usado somente por via oral.

#### **Precauções**

Estudos clínicos demonstraram que RUPAFIN (fumarato de rupatadina) não influencia na habilidade de dirigir. Foi realizado um estudo com indivíduos testando sua capacidade de dirigibilidade após o uso de RUPAFIN e não foi observada a alteração desta habilidade, porém por se tratar de um anti-histamínico, é recomendado que durante o tratamento, você não dirija veículos ou opere máquinas, pois sua habilidade e atenção podem ser alteradas.

#### **Interações medicamentosas**

Você não deve tomar este medicamento com outro medicamento que seja um provável inibidor do citocromo P450 como o cetoconazol e a eritromicina. A administração concomitante de rupatadina e cetoconazol ou eritromicina aumenta a exposição sistêmica à rupatadina em 10 e 2-3 vezes respectivamente. Estudos de interação in vivo com outros substratos além do cetoconazol e da eritromicina não foram realizados.

#### **Interação com álcool:**

Após a administração de álcool, uma dose de 10mg de rupatadina produziu efeitos marginais em alguns testes de performance psicomotora embora não fossem significativamente diferentes dos efeitos produzidos apenas pela ingestão de álcool isoladamente, ou seja, o uso de álcool associado ao RUPAFIN (fumarato de rupatadina) 10mg ao dia não demonstrou potencialização do efeito do álcool. Uma dose de 20mg aumentou a debilitação causada pela ingestão de álcool.

#### **Interação com depressores do CNS:**

Como ocorrem com outros anti-histamínicos, as interações com depressores do CNS não podem ser excluídas.

O medicamento não sofre influência de alimentos nem interfere em exames laboratoriais rotineiros. Você deve interromper o tratamento com anti-histamínicos como RUPAFIN (fumarato de rupatadina) aproximadamente 48 horas antes de fazer qualquer teste alérgico de pele, pois os anti-histamínicos podem impedir ou diminuir as reações que seriam positivas e indicativas da presença de alergia.

**ESTE MEDICAMENTO É CONTRA-INDICADO NA FAIXA ETÁRIA MENOR QUE 12 ANOS.**

**INFORME AO SEU MÉDICO OU CIRURGIÃO-DENTISTA O APARECIMENTO DE REAÇÕES INDESEJÁVEIS.**

**INFORME AO SEU MÉDICO OU CIRURGIÃO-DENTISTA SE VOCÊ ESTÁ FAZENDO USO DE ALGUM OUTRO MEDICAMENTO.**

**NÃO USE MEDICAMENTO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA SUA SAÚDE.**

**SIGA A ORIENTAÇÃO DE SEU MÉDICO, RESPEITANDO SEMPRE OS HORÁRIOS, AS DOSES E A DURAÇÃO DO TRATAMENTO.**

**NÃO INTERROMPA O TRATAMENTO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO**

**NÃO USE O MEDICAMENTO COM O PRAZO DE VALIDADE VENCIDO. ANTES DE USAR OBSERVE O ASPECTO DO MEDICAMENTO.**

**ESTE MEDICAMENTO NÃO PODE SER PARTIDO OU MASTIGADO.**

**Como devo usar este medicamento?**

**Aspecto físico**

O comprimido de RUPAFIN (fumarato de rupatadina) é circular, de coloração rosa-alaranjado.

**Dosagem**

**Adultos:** a dose recomendada é de 10mg (um comprimido) uma vez ao dia, com ou sem alimentos.

**Idosos:** RUPAFIN (fumarato de rupatadina) deve ser administrado com cautela; até o momento não há dados que indiquem a necessidade de ajuste da dose.

**Crianças:** não há dados sobre a segurança e eficácia da rupatadina em pacientes com menos de 12 anos de idade.

**Pacientes com insuficiência renal ou hepática:** não é recomendado o uso de RUPAFIN (fumarato de rupatadina), pois não há experiência clínica nestes pacientes até o momento.

**Esquecimento de administração**

Se você esqueceu-se de tomar a dose (dose omitida), tome o comprimido o mais breve possível e continue a orientação do seu médico. Não dobre a dose do medicamento em caso de esquecimento.

**Modo de usar**

Você deve tomar o comprimido de RUPAFIN (fumarato de rupatadina) com auxílio de líquido, podendo ser junto às refeições. Não ingerir com suco de toranja (grapefruit).

**SIGA A ORIENTAÇÃO DE SEU MÉDICO, RESPEITANDO SEMPRE OS HORÁRIOS, AS DOSES E A DURAÇÃO DO TRATAMENTO.**

**NÃO INTERROMPA O TRATAMENTO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO.**

**NÃO USE O MEDICAMENTO COM O PRAZO DE VALIDADE VENCIDO. ANTES DE USAR OBSERVE O ASPECTO DO MEDICAMENTO.**

**Quais os males que este medicamento pode causar?**

Você deve informar o seu médico o aparecimento de reações desagradáveis como: sonolência, cefaléia, tontura, fraqueza muscular, cansaço e boca seca; e com menos frequência, sangramento nasal e nariz seco, irritação e secura da garganta, má-digestão, náuseas, diarreia, vômitos, dor abdominal e aumento de apetite, erupção cutânea, transtorno de atenção, mialgia e irritabilidade.

**ATENÇÃO: ESTE É UM MEDICAMENTO NOVO E, EMBORA AS PESQUISAS TENHAM INDICADO EFICÁCIA E SEGURANÇA ACEITÁVEIS PARA COMERCIALIZAÇÃO, EFEITOS INDESEJÁVEIS E NÃO CONHECIDOS PODEM OCORRER. NESTE CASO, INFORME SEU MÉDICO.**

**O que fazer se alguém usar uma grande quantidade deste medicamento de uma só vez?**

Se você tomar doses muito altas deste medicamento por acidente, procure imediatamente um serviço médico e leve a embalagem com a bula do medicamento. Não há registros de casos de superdose até o momento.

**Onde e como devo guardar este medicamento?**

Você deve conservar este medicamento em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C), protegido da luz e umidade.

**Qual o prazo de validade deste medicamento?**

O prazo de validade de RUPAFIN (fumarato de rupertadina) é de 24 meses a contar da data de sua fabricação indicada na embalagem do produto. Ao utilizar o medicamento, você deve conferir sempre seu prazo de validade.

Ao utilizar o medicamento, confira sempre seu prazo de validade. Nunca use medicamento com o prazo de validade vencido. Além de não obter o efeito desejado, as substâncias podem estar alteradas e causar prejuízo para a sua saúde.

Desde que respeitados os cuidados de armazenamento, RUPAFIN (fumarato de rupertadina) apresenta uma validade de 24 meses a contar da data de sua fabricação indicada na embalagem do produto. Não devem ser utilizados medicamentos fora do prazo de validade, pois podem trazer prejuízos à saúde.

**TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.**

### **III) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**

#### **CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**

**Propriedades farmacológicas:** O fumarato de rupertadina é um anti-histamínico potente, pertencente ao grupo piperidínico, de rápido início de ação (15 minutos) e duração prolongada (24 horas) que, além de sua atividade periférica anti-histamínica, tem também uma importante ação bloqueadora periférica do PAF (ação anti-inflamatória) e uma ação antialérgica (inibição da quimiotaxia de eosinófilos e monócitos, degranulação dos mastócitos e da liberação do TNF- $\alpha$ ).

**Farmacodinâmica:** O perfil farmacodinâmico da rupertadina se compara favoravelmente aos anti-histamínicos de 2ª geração e aos antagonistas seletivos do PAF. Alguns dos metabólitos da rupertadina contribuem para o efeito anti-histamínico, provavelmente aumentando a duração da ação. A atividade antialérgica foi avaliada em várias espécies animais (camundongos, ratos, cobaias e cães) e situações (anafilaxia ativa versus passiva e anafilaxia sistêmica versus tópica). Várias atividades adicionais, tais como a inibição da degranulação de mastócitos, efeitos sobre os neutrófilos e migração de eosinófilos com inibição da liberação de TNF- $\alpha$  também foram descritos. O perfil da rupertadina no SNC é

semelhante ao dos anti-histamínicos de 2ª geração e é distinto dos anti-histamínicos sedantes. Nenhum risco de efeitos anticolinérgicos pode ser esperado nas doses terapêuticas. Nas doses terapêuticas, não são esperados efeitos cardiovasculares e, mais importante, estudos in vitro e in vivo não identificaram qualquer potencialidade no prolongamento do QT pela administração da rupatadina isolada ou em combinação com o cetoconazol.

### **Farmacocinética:**

#### ▪ **Absorção**

A rupatadina é rapidamente absorvida após a administração oral, com um  $t_{max}$  de aproximadamente 0,75 horas após a ingestão. A  $C_{max}$  média foi de 2,2 ng/ml após uma dose oral única de 10 mg e 4,6 ng/ml após uma dose oral única de 20 mg. A farmacocinética da rupatadina foi linear para uma dose entre 10 e 40mg. Após uma dose de 20mg, uma vez ao dia, por 7 dias, a  $C_{max}$  média foi de 2,0 ng/ml. A concentração plasmática seguiu uma queda bi-exponencial com uma meia-vida média 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 através da via intravenosa, nenhum dado está disponível sobre sua biodisponibilidade absoluta.

#### ▪ **Distribuição**

A rupatadina é distribuída em tecidos (nenhum acúmulo específico) e altamente ligada às proteínas plasmáticas. É extensamente metabolizada no fígado, principalmente pela CYP3A4. Assim, interações com inibidores da CYP3A4 podem ser esperadas.

#### ▪ **Metabolismo e excreção**

As vias metabólicas foram identificadas. Nenhuma interação clinicamente relevante devido aos efeitos da rupatadina sobre o sistema CYP450 é esperada. A principal via de eliminação é pelas fezes, embora haja também excreção renal. Em um estudo de excreção em humanos usando 40mg de <sup>14</sup>C-rupatadina, 34,6% da radioatividade administrada foi recuperada na urina e 60,9% nas fezes coletadas por 7 dias. A rupatadina passa por um metabolismo pré-sistêmico considerável quando administrada por via oral. A quantidade de substância ativa inalterada, encontrada na urina e nas fezes, foi insignificante. Isto significa que a rupatadina é quase completamente metabolizada. Alguns dos metabólitos (desloratadina e seus metabólitos hidroxilados) possuem uma atividade anti-histamínica e podem contribuir parcialmente para a eficácia global do fármaco, mantendo a atividade por até 24 horas.

#### ▪ **Grupos específicos de pacientes**

Foram comparados os resultados entre indivíduos jovens e idosos em um estudo com voluntários saudáveis. Os valores para AUC e  $C_{max}$  para a rupatadina foram mais altos no grupo idoso do que no jovem. Isto provavelmente devido a uma redução da 1ª passagem hepática no processo de metabolização nos indivíduos idosos. Não foram observadas essas diferenças com os metabólitos da rupatadina. A média da meia-vida de eliminação da rupatadina foram 8,7 horas para os mais velhos e de 5,9 horas para o outro grupo. Como esses resultados não foram clinicamente significativos, tanto para a rupatadina como seus metabólitos, podemos concluir que não há necessidade de reajuste de dose quando é utilizada a rupatadina 10mg ao dia em pacientes idosos.

### **Resultados de eficácia**

Nos estudos clínicos com voluntários, doses isoladas de 10 a 80mg de rupatadina produziram uma significativa redução do eritema induzido por histamina quando comparado com o placebo. Na dose recomendada de 10mg, o início de ação da atividade anti-histamínica ocorreu em 15 minutos e perdurou por 24 horas.

No estudo de *García-Rafanell J e colaboradores*, os efeitos inibitórios da rupatadina sobre o rubor induzido pelo PAF e pela histamina foram significativamente maiores em comparação ao placebo. Tanto a magnitude (58 a 91%), quanto a duração (24 a 72 horas) da supressão do rubor pela rupatadina foram dose-dependente.

Uma meta-análise de *Izquierdo I e colaboradores*, que compreendeu 10 estudos clínicos, reunindo 2076 portadores de rinite alérgica sazonal e perene mostrou que o tratamento com o fumarato de rupatadina, comparado ao placebo, teve uma redução dos sintomas (expresso em DTSSm), em relação ao basal, de 55,6% (2,5 mg) até 58%(20 mg).

Em um estudo, multicêntrico, randomizado, duplo-cego com 250 pacientes com rinite alérgica sazonal, *Izquierdo I e colaboradores* encontraram significantes diferenças para o DTSSm entre o grupo rupatadina (33% menor) e o grupo placebo, após 2 semanas de tratamento. O escore total de sintomas foi 22% menor para o grupo rupatadina em relação ao grupo ebastina, ainda que esta diferença não tenha sido grande, foi estatisticamente significativa.

Outro estudo duplo-cego, multicêntrico, randomizado e controlado, realizado por *Saint-Martin F e colaboradores*, teve a participação de 347 pacientes e verificou-se que dentre os pacientes com 2 semanas de tratamento com RUPAFIN (fumarato de rupatadina)10 mg ao dia, 36,9% destes apresentavam o grau máximo no escore de avaliação global de eficácia, o que corresponderia à ausência de sintomas clínicos. Enquanto que 28,6% daqueles que utilizaram a loratadina 10 mg ao dia se enquadravam na mesma situação.

Em um estudo placebo-controlado em portadores de urticária crônica idiopática, a rupatadina foi eficaz na redução da média do escore de prurido, do início até o término do período de tratamento de 4 semanas (57,5% para a rupatadina e 44,9% para o placebo).

### **Indicações**

Tratamento sintomático da rinite alérgica sazonal ou perene e na urticária crônica idiopática.

### **Contra-Indicações**

**RUPAFIN (fumarato de rupatadina) não deve ser administrado aos pacientes que apresentam hipersensibilidade à rupatadina ou a qualquer outro excipiente.**

### **Modo de usar e Cuidados de Conservação depois de aberto**

O comprimido de RUPAFIN (fumarato de rupatadina) deve ser administrado por via oral com quantidade suficiente de líquido (aproximadamente meio copo).

Os comprimidos de RUPAFIN (fumarato de rupatadina) devem ser administrados por via oral com ou sem alimentos. Não ingerir com suco de toranja (grapefruit).

Os comprimidos devem ser mantidos no blíster (dentro da embalagem) até o momento da administração.

Os comprimidos devem ser mantidos no blíster (dentro da embalagem) até o momento da administração.

### **Posologia**

**Adultos:** a dose recomendada é de 10mg (um comprimido), via oral, uma vez ao dia, com ou sem alimentos. Apesar dos estudos clínicos mostrarem que doses 2 a 4 vezes maiores que a terapêutica não aumentaram significativamente o número de eventos adversos e foram bem toleradas, convencionou-se que a dose terapêutica seria de 10mg/dia.

**Idosos:** RUPAFIN (fumarato de rupatadina) deve ser utilizado com cautela em idosos. Não há dados que indiquem a necessidade de ajuste de dose.

**Crianças:** a segurança e eficácia da rupatadina não foram estabelecidas em pacientes com menos de 12 anos de idade.

**Paciente com insuficiência renal ou hepática:** como até o momento não existe experiência clínica em pacientes com insuficiência renal ou hepática, o uso de RUPAFIN (fumarato de rupatadina) não é recomendado para estes pacientes.

### **Esquecimento de administração**

O comprimido deve ser administrado o mais breve possível e então continuar no esquema posológico usual. No caso de esquecimento, não se deve dobrar a dose.

Cada comprimido contém 12,80 mg de fumarato de rupatadina equivalente a 10mg de rupatadina base.

### **Advertências**

Embora os estudos clínicos mostrem que o RUPAFIN (fumarato de rupatadina) é seguro em até 4 vezes a sua dose terapêutica, não é recomendado o seu uso em combinação com cetoconazol, eritromicina ou outro inibidor potencial da isoenzima CYP3A4 do citocromo P450, uma vez que estas substâncias ativas aumentam as concentrações plasmáticas da rupatadina.

RUPAFIN (fumarato de rupatadina) deve ser utilizado com cautela em pacientes acima de 65 anos, apesar dos estudos clínicos não mostrarem nenhuma alteração na eficácia ou segurança. Não pode ser excluída a possibilidade de uma maior sensibilidade em indivíduos idosos, devido ao pequeno número de pacientes estudados nessa faixa etária.

Deve-se reconsiderar o seu uso em menores de 12 anos e em portadores de insuficiência renal e hepática devido à ausência de estudos nessas populações.

RUPAFIN (fumarato de rupatadina) não sofre influência de alimentos ou de bebida alcoólica. Sua administração com suco de toranja (grapefruit) não é recomendada. Num estudo avaliando a atividade periférica anti-H<sub>1</sub> e a atividade sobre o sistema nervoso central (SNC) de doses únicas orais crescentes, RUPAFIN (fumarato de rupatadina) (10, 20, 40 e 80 mg) em voluntários sadios mostrou que nas concentrações de 10 e 20mg não foram observados efeitos sedativos ou prejudiciais sobre o SNC. Após o uso de 40mg, apenas um pequeno prejuízo foi observado (p=0,04) em alguns testes psicomotores. Ainda, os testes de desempenho psicomotor mostraram prejuízo significativo de magnitude semelhante somente após 80mg de rupatadina (p=0,02) e de hidroxizina a 25mg (p=0,01), em estudo com participação também de placebo. Nenhum efeito periférico anti-colinérgico foi detectado em qualquer um dos tratamentos avaliados. A fim de avaliar se o RUPAFIN (fumarato de rupatadina) apresenta eventos adversos cardiotoxicos, vários experimentos foram conduzidos *in vitro* e, especialmente *in vivo*. Em suma, nenhum efeito eletrocardiográfico foi observado em qualquer das espécies animais (estudos realizados em cães, cobaias e macacos *Rhesus* – estas espécies apresentam efeitos farmacodinâmicos e farmacocinéticos quase que similares à espécie humana) em doses de rupatadina 100 vezes ou mais a dose recomendada para seres humanos ( $\leq 0,2$  mg/kg). Todos esses resultados indicam que o RUPAFIN (fumarato de rupatadina) apresenta ampla margem de segurança em relação ao sistema cardiovascular e se comporta muito diferente da terfenadina e do astemizol. Entretanto, a rupatadina deve ser utilizada com cautela em pacientes com prolongamento do intervalo QT conhecido, portadores de hipocalcemia e pacientes sob condições arritmogênicas como bradicardia clinicamente significativa e isquemia miocárdica aguda.

Como o RUPAFIN (fumarato de rupatadina) nunca foi administrado em humanos pela via intravenosa, não há dado disponível sobre sua biodisponibilidade absoluta. Portanto, não é recomendado o seu uso por outra via além da oral.

Um estudo com o RUPAFIN (fumarato de rupatadina) na dose de 10mg de rupatadina, não apresentou efeitos clinicamente significativos na função psicomotora. Entretanto, como qualquer anti-histamínico, durante o tratamento, o paciente não deve dirigir veículos ou operar máquinas, pois sua habilidade e atenção podem estar prejudicadas.

Devido à presença de lactose monoidratada em sua formulação, não deve ser administrada a pacientes portadores dos raros distúrbios hereditários a seguir: intolerância a galactose, deficiência de Lapp-lactase ou má-absorção de glucose-galactose.

### Gravidez e lactação

Categoria de risco: B

Não há dados disponíveis sobre a administração de RUPAFIN (fumarato de rupatadina) na gravidez. Estudos em animais não indicam efeitos prejudiciais diretos ou indiretos no que se refere à gravidez, desenvolvimento embrionário/fetal, parto ou desenvolvimento pós-natal. Assim, gestantes não devem utilizar o RUPAFIN (fumarato de rupatadina), a menos que o benefício materno potencial supere o risco potencial para a criança.

Não estão disponíveis dados sobre a exposição na gravidez para a rupatadina. Estudos em animais não indicam efeitos prejudiciais diretos ou indiretos no que se refere à gravidez, desenvolvimento embrionário/fetal, parto ou desenvolvimento pós-natal. Mulheres grávidas, portanto, não devem utilizar a rupatadina a menos que o benefício potencial para a mãe supere o potencial de risco para o feto. Não há estudos clínicos controlados que forneçam informações se a rupatadina é excretada no leite materno. Mulheres que estão amamentando não devem utilizar a rupatadina a menos que o benefício potencial para a mãe supere o risco potencial para a criança. Não há estudos clínicos controlados indicando a excreção da rupatadina pelo leite materno.

**ESTE MEDICAMENTO NÃO DEVE SER UTILIZADO POR MULHERES GRÁVIDAS SEM ORIENTAÇÃO MÉDICA OU DO CIRURGIÃO-DENTISTA.**

### Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco

Num estudo com voluntários saudáveis para comparar os resultados em pacientes adultos jovens e idosos, os valores para AUC e  $C_{max}$  para a rupatadina foram mais altos nos idosos do que nos adultos jovens. Isso ocorre, provavelmente, devido a uma diminuição do metabolismo hepático de primeira passagem nos idosos. Estas diferenças não foram apreciáveis nos metabólitos analisados. A de meia-vida média de eliminação da rupatadina nos idosos e nos jovens voluntários foi de 8,7 horas e 5,9 horas, respectivamente. Como estes resultados não foram clinicamente significativos, concluiu-se que não é necessário fazer nenhum ajuste ao utilizar uma dose de 10 mg nos idosos.

RUPAFIN (fumarato de rupatadina) deve ser utilizado com cautela em pacientes acima de 65 anos, apesar dos estudos clínicos não mostrarem nenhuma alteração na eficácia ou segurança. Não pode ser excluída a possibilidade de uma maior sensibilidade em idosos, devido ao pequeno número de pacientes estudados nessa faixa etária. Não há dados que indiquem a necessidade de ajuste de dose.

Deve-se reconsiderar o seu uso em menores de 12 anos e em portadores de insuficiência renal e hepática devido à ausência de estudos nessas populações.

### Interações medicamentosas

A administração concomitante de rupatadina 20mg e cetoconazol ou eritromicina aumentou a exposição sistêmica da rupatadina em 10 vezes e em 2 a 3 vezes, respectivamente. Essas modificações não foram associadas com efeitos sobre o intervalo QT ou aumento nas reações adversas em comparação com os compostos utilizados isoladamente. No entanto, não é recomendado o uso da rupatadina com esses medicamentos ou outros inibidores da isoenzima CYP3A4.

Um estudo clínico demonstrou que há interação entre a rupatadina e o cetoconazol. Portanto, apesar da tolerabilidade geral da co-administração ter sido boa, deve-se evitar essa associação. Um estudo realizado associando eritromicina à rupatadina não mostrou interação clínica entre as 2 substâncias, apesar do aumento da concentração plasmática da rupatadina em 2 vezes o seu valor normal; portanto, os casos de co-administração devem ser feitos com cautela. Embora os estudos não demonstrem interação clínica, não se recomenda o uso de RUPAFIN (fumarato de rupatadina) em associação a outros inibidores potenciais da isoenzima CYP3A4 do citocromo P450, uma vez que estas substâncias ativas aumentam as concentrações plasmáticas da rupatadina. Tais concentrações não

promoveram efeito sobre o intervalo QT ou aumento de reações adversas em comparação aos fármacos administrados separadamente.

Estudos de interação *in vivo* com outras substâncias além do cetoconazol e da eritromicina não foram realizados.

Não houve modificação dos parâmetros farmacocinéticos da rupatadina 10mg e de seus metabólitos quando foi administrada de forma associada à fluoxetina em doses terapêuticas.

#### **Interação com alimentos:**

A ingestão de alimentos com o RUPAFIN (fumarato de rupatadina) não alterou a  $C_{max}$  e somente aumentou a exposição sistêmica (AUC) em aproximadamente 23%. A exposição a um de seus metabólitos ativos e ao metabólito inativo principal foi praticamente a mesma (redução de cerca de 5% e 3%, respectivamente). A  $t_{max}$  da rupatadina foi retardada em 1 hora. Todas estas diferenças não tiveram significância clínica.

O uso conjunto com suco de toranja (grapefruit) aumenta em 3,5 vezes a exposição sistêmica da rupatadina. Dessa forma, não é recomendada a ingestão da rupatadina junto com toranja (grapefruit).

#### **Interação com álcool:**

Estudo clínico sobre o uso concomitante de RUPAFIN (fumarato de rupatadina) 10mg uma vez ao dia com bebida alcoólica, mostrou que as alterações psicomotoras foram semelhantes àsquelas produzidas pelo uso isolado do álcool, não mostrando efeito potencializador do álcool.

#### **Interação com os depressoress do SNC:**

Estudos sobre a associação com depressoress do SNC não mostraram indícios de interação. Apesar disso, assim como os outros anti-histamínicos, não podem ser excluídas possíveis interações com depressoress do SNC.

Um estudo com doses isoladas de lorazepam administradas concomitante a 10mg de rupatadina ao dia, não observou nenhum efeito clínico relevante sobre o SNC, tanto do ponto de vista do desempenho psicomotora objetiva como nas avaliações subjetivas.

#### **Exames laboratoriais:**

Não há dados que indiquem que a rupatadina possa causar alterações nos valores de exames laboratoriais para as funções hepáticas, renais ou hematológicas.

Uma dose 100 vezes maior que a dose clinicamente recomendada não prolongou o intervalo QTc ou QRS, nem produziu arritmia em diversas espécies de animais como ratos, cobaias e cães. Estudos da distribuição tissular do RUPAFIN (fumarato de rupatadina) em ratos mostraram que a rupatadina não se acumula no tecido cardíaco.

O tratamento com anti-histamínicos como RUPAFIN (fumarato de rupatadina) deverá ser suspenso aproximadamente 48 horas antes de se efetuar qualquer prova alérgica cutânea, já que os anti-histamínicos podem impedir ou diminuir as reações que, de outro modo, seriam positivas e, portanto, indicativas da presença da hiperreatividade.

Alguns estudos clínicos relataram alterações laboratoriais consideradas de incidência incomum (entre 1/1000 e 1/100): aumento da CPK sanguínea, aumento da ALT e AST e valores anormais da função hepática.

#### **Reações adversas a medicamentos**

Os estudos clínicos comparativos com placebo, que avaliaram a segurança do RUPAFIN (fumarato de rupatadina) reportaram 8% a mais de efeitos indesejáveis com o grupo RUPAFIN (fumarato de rupatadina) do que com o grupo tratado com placebo. As reações adversas e suas freqüências, após a subtração das incidências do grupo placebo, foram em ordem decrescente:

**Comum (> 1/100, < 1/10): sonolência, astenia e fadiga;**

Incomuns (> 1/1000, < 1/100): boca seca, faringite, dispepsia, aumento de apetite e rinite.

A dose de 10mg diária de rupertadina foi administrada a mais de 2025 pacientes submetidos aos estudos clínicos do produto, sendo que 120 deles receberam a rupertadina por, pelo menos, 1 ano. As reações adversas mais comuns nos estudos clínicos controlados foram: sonolência (9,5%), cefaléia (6,9%) e fadiga (3,2%). As maiorias dos eventos adversos observados nos estudos clínicos foram de intensidade leve a moderada e geralmente não necessitaram de interrupção do tratamento. Os eventos não apresentam relação dose-dependente.

**Podemos resumir os eventos da seguinte forma:**

Sintomas comuns: sonolência, cefaléia, mal-estar, xerostomia, fadiga e astenia.

Sintomas incomuns: aumento do apetite, irritabilidade, epistaxe, secreta nasal, faringite, tosse, dor em faringe e laringe, rinite, náusea, dor em andar superior do abdome, diarréia, dispepsia, vômitos, obstipação, *rash*, dorsalgia, artralgia, mialgia, polidipsia, pirose, aumento de CPK sérico, aumento de ALT e AST, anormalidades na função hepática e aumento de peso.

**ATENÇÃO: ESTE PRODUTO É UM NOVO MEDICAMENTO E, EMBORA AS PESQUISAS TENHAM INDICADO EFICÁCIA E SEGURANÇA ACEITÁVEIS PARA COMERCIALIZAÇÃO, EFEITOS INDESEJÁVEIS E NÃO CONHECIDOS PODEM OCORRER. NESTE CASO, INFORME SEU MÉDICO.**

**Superdose**

Nenhum caso de superdose foi relatado. A ingestão acidental de doses muito altas deve receber tratamento sintomático com as medidas de apoio necessárias.

**Armazenagem**

Conservar em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C). Proteger da luz e umidade.

**Prazo de validade**

Desde que respeitados os cuidados de armazenamento, RUPAFIN (fumarato de rupertadina) apresenta uma validade de 24 meses a contar da data de sua fabricação indicada na embalagem do produto. Não devem ser utilizados medicamentos fora do prazo de validade, pois podem trazer prejuízos à saúde.

**IV) DIZERES LEGAIS**

MS - 1.1213.0306

Farmacêutico Responsável: Alberto Jorge Garcia Guimarães - CRF-SP nº 12.449

***RUPAFIN: Marca Registrada de J. URIACH & CIA. S.A.***

**Biosintética Farmacêutica Ltda.**

Av. das Nações Unidas, 22428

São Paulo - SP

CNPJ 53.162.095/0001-06

Indústria Brasileira

<logo CAC>

Número de Lote, Fabricação e Validade: vide cartucho.

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

## **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Picado C. Rupatadine: pharmacological profile and its use in the treatment of allergic disorders. *Expert Opin Pharmacother* 2006;7(14):1989-2001;
2. Izquierdo I, et al. Rupatadine: a new selective histamine H1 receptor and platelet-activating factor (PAF) antagonist. A review of pharmacological profile and clinical management of allergic rhinitis. *Drugs of Today* 2003;39(6):451-68.
3. Izquierdo I, et al. A 6-week multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group study to assess the efficacy and safety of rupatadine 10 and 20mg in the treatment of chronic idiopathic urticária (CIU): a phase III clinical trial. ICO10RUP/3/04. Estudo sob cuidados da J URIACH y Compañia SA. Arquivos Aché Laboratórios SA.
4. del Real S, et al. Open, two-way cross-over and randomized clinical trial of 10mg rupatadine pharmacokinetic interaction with grapefruit juice in healthy volunteers. Estudo Fase I. ICO3RUP/II/02. Estudo sob cuidados da J URIACH y Compañia SA. Arquivos Aché Laboratórios SA.
5. Antonijoan RM, et al. Clinical study on the pharmacokinetics and safety of rupatadine 10mg co-administered with fluoxetine in healthy volunteers. Estudo Fase I. ICO9RUP/1/04. Estudo sob cuidados da J URIACH y Compañia SA. Arquivos Aché Laboratórios SA.
6. Keam SJ, Plosker GL. Rupatadine. A review of its use in the management of allergic disorders. *Drugs* 2007;67(3):1-19.
7. Bula internacional – Rupafin 10mg tablets (Rupatadine). Summary of product characteristics. ES/H/0105/001/II/015+016.
8. A. Giménez-Arnau, et al..Rupatadine in the treatment of chronic idiopathic urticaria: a double-blind, randomized, placebo-controlled multicentre study *Allergy*; 62: 539-46, 2007
9. S. Fantin, J. Maspero , C. Bisbal, I. Agache , E. Donado, J. Borja, O. Mola, I. Izquierdo on behalf of international Rupatadine study group. A 12-week placebo-controlled study of rupatadine 10 mg once daily compared with cetirizine 10 mg once daily, in the treatment of persistent allergic rhinitis *Allergy* 2008; 63: 924–931.
10. J. Mullaol, J. Bousquet. Rupatadine in Allergic Rhinitis and Chronic Urticária, *Allergy* 2008; 63(63) : 1-32.

11. J. Mullol 1, J. Bousquet 2, C. Bachert 3, W. G. Canonica 4, A. Gimenez-Arnau 5, M. L. Kowalski 6, E. Mart-Guado 7, M. Maurer 8, C. Picado 9, G. Scadding 10, P. Van Cauwenberge 3 (1 Unitat de Rinologia, Servei d'ORL, Hospital Clinic, IDIBAPS, Barcelona, Spain; 2 University Hospital, Montpellier and INSERM, France; 3 Department of Oto-rhino-laryngology, Gent University Hospital, Gent, Belgium; 4 Allergy & Respiratory Diseases, DIMI, Department of Internal Medicine, University of Genoa, Genoa, Italy; 5 Dermatology Department, Hospital del Mar, Barcelona, Spain; 6 Department of Immunology, Rheumatology and Allergy, Medical University of Lodz, Lodz, Poland; 7 Servei d'Al·lergia, Fundació Hospital Sant Pere Claver, Barcelona, Spain; 8 Department of Dermatology and Allergy, Allergie Centrum-Charité/ECARF, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Germany; 9 University of Barcelona, Servei de Pneumologia i Al·lergia Respiratòria, Hospital Clinic, Barcelona, Spain; 10 Royal National Throat, Nose and Ear Hospital, London, UK); **Review article: Rupatadine in allergic rhinitis and chronic urticaria.**

12. Anna Solans, PhD 1; Iñaki Izquierdo, MD, PhD 2; Esther Donado, MD; Rosa Antonijoan, MD, PhD 3; Juana Peña, ChemD1; Teresa Nadal, PharmD1; Marcel·lí Carbó, PhD1; Manuel Merlos, PhD 4; and Manel Barbanoj, MD, PhD 3 ( 1 pharmacokinetic and Bioanalysis Department, J Uriach, y Compañía, Barcelona, Spain; 2 Clinical Development Unit, J Uriach, y Compañía, Barcelona, Spain; 3 Centre d'Investigació de Medicaments, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Spain; and 4 Drug Development, J Uriach, y Compañía, Barcelona, Spain); **Pharmacokinetic and Safety Profile of Rupatadine When Coadministered with Azithromycin at Steady-State Levels: A Randomized, Open-Label, Two-Way, Crossover, Phase I Study; Clinical Therapeutics/Volume 30, Number 9, 2008.**

13. Juana Peña 1, Marcel·lí Carbó 1, Anna Solans 1, Teresa Nadal 1, Iñaki Izquierdo 2, Manuel Merlos 3 (1 Pharmacokinetic & Bioanalysis Department, Palau Pharma S.A., Barcelona, Spain; 2 Clinical Research Unit, J Uriach & CIA, S.A., Barcelona, Spain; 3 Drug Development & Clinical Research Area, Palau Pharma S.A., Barcelona, Spain); **Antihistaminic effects of rupatadina and PHPD modeling; December 17, 2007.**

14. A. A. Giménez-Arnau, et al. Rupatadine in the treatment of chronic idiopathic urticaria: a double-blind, randomized, placebo-controlled multicentre study Allergy; 62: 539-46, 2007.