

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Tamalis 10 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje: rupatadinum 10 mg (ve formě fumarátu)

Pomocná látka se známým účinkem: 57,57 mg laktózy ve formě monohydrátu laktózy

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta.

Kulaté tablety světle lososové barvy.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Symptomatická léčba alergické rýmy a kopřivky u dospělých a mladistvých starších 12 let.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dospělí a mladiství (starší 12 let)

Doporučená dávka je 10 mg (jedna tableta) jednou denně, s jídlem nebo bez něj.

Starší osoby

Staršími osobami má být rupatadin užíván s opatrností (viz bod 4.4).

Pediatrickí pacienti

Užívání 10 mg rupatadinu ve formě tablet se nedoporučuje dětem mladším 12 let. U dětí ve věku od 2 do 11 let je doporučeno podávat rupatadin 1mg/ml perorální roztok.

Pacienti s ledvinovou nebo jaterní insuficiencí

Vzhledem k tomu, že chybí klinické zkušenosti u pacientů s poškozením ledvinných nebo jaterních funkcí, není užívání tablet obsahujících 10 mg rupatadinu v současnosti u těchto pacientů doporučeno.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Není doporučeno užívat rupatadin s grapefruitovou šťávou (viz bod 4.5).

Je třeba se vyhnout kombinaci rupertadinu se silnými inhibitory CYP3A4, a v kombinaci se středně silnými inhibitory CYP3A4 má být rupertadin podáván s opatrností (viz bod 4.5).

Může být nezbytná úprava dávky senzitivních substrátů CYP3A4 (např. simvastatin, lovastatin) a substrátů CYP3A4 s úzkým terapeutickým indexem (např. cyklosporin, takrolimus, sirolimus, everolimus, cisaprid), protože rupertadin může zvyšovat plazmatické koncentrace těchto léků (viz bod 4.5).

Vliv užívání rupertadinu na srdeční činnost byl zhodnocen studií QT/QTc. Při použití až desetinásobku terapeutické dávky rupertadinu nebyl prokázán žádný vliv na EKG, a proto není důvod obávat se negativního vlivu na srdeční činnost. Nicméně, rupertadin má být užíván obezřetně pacienty s prokázanou prodloužením QT intervalu, pacienty s nekorigovanou hypokalemií a pacienty s prohlubujícími se příznaky arytmií, např. u klinicky závažné bradykardie, nebo akutní ischemie myokardu.

Tablety obsahující 10 mg rupertadinu mají být užívány obezřetně staršími pacienty (staršími 65 let). Ačkoliv v průběhu klinických studií nebyly shledány žádné rozdíly v účinnosti, nebo bezpečnosti užívání léku, nelze vzhledem k nízkému počtu starších pacientů zahrnutých do studií (viz bod 5.2) vyloučit zvýšenou citlivost u některých jedinců v pokročilém věku.

Informace týkající se užívání dětmi mladšími 12 let a pacienty s poškozením ledvin, nebo jater jsou uvedeny v bodu 4.2.

V důsledku přítomnosti monohydrátu laktózy v tabletách rupertadinu o síle 10 mg pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Studie na vzájemné působení 10 mg rupertadinu ve formě tablet s jinými léky byly provedeny pouze u dospělých a dětí starších 12 let.

Účinky jiných léčiv na rupertadin

Je třeba se vyhnout současnému podávání silných inhibitorů CYP3A4 (např. itraconazol, ketokonazol, vorikonazol, posakonazol, inhibitory HIV proteázy, klarithromycin, nefazodon) a při současném podávání léčiv se středně silnými inhibitory CYP3A4 (erythromycin, flukonazol, diltiazem) je třeba postupovat opatrně.

Souběžné podávání 20 mg rupertadinu a ketokonazolu nebo erytromycinu zvyšuje systémovou expozici rupertadinu desetkrát, respektive 2-3krát. Tyto modifikace nemají vliv na QT interval nebo zvýšení nežádoucích účinků ve srovnání s podáváním léků odděleně.

Interakce s grapefruítem: Souběžné podávání grapefruitové šťávy 3,5krát zvyšuje systémovou expozici rupertadinu. Grapefruitová šťáva nemá být podávána současně.

Účinky rupertadinu na ostatní léčiva

Opatrnosti je třeba při současném podávání rupertadinu s jinými metabolizovanými léčivy s úzkým terapeutickým indexem, protože znalosti o účincích rupertadinu na jiná léčiva jsou omezené.

Interakce s alkoholem: Po podání alkoholu způsobila 10 mg dávka rupertadinu mírné změny v některých psychomotorických testech, které se příliš nelišily od těch, jež byly způsobeny alkoholem samotným. Dávka 20 mg zhoršila poruchy způsobené požíváním alkoholu.

Interakce s látkami, které mají depresivní účinek na CNS: Tak jako u jiných antihistaminik, interakce s látkami, které mají depresivní účinek na CNS, nemůže být vyloučena.

Interakce se statiny: Asymptomatický vzestup kreatinfosfokinázy byl hlášen méně často v průběhu klinických studií s rupatadinem. Riziko interakce se statiny, z nichž některé jsou také metabolizovány isoenzymem CYP3A4 cytochromu P450, není známo. Z tohoto důvodu se rupatadin nemá podávat současně se statiny.

Interakce s midazolamem. Po podání 10 mg rupatadinu v kombinaci se 7,5 mg midazolamu bylo pozorováno mírné zvýšení expozice (C_{max} a AUC) midazolamu. Z tohoto důvodu působí rupatadin jako slabý inhibitor CYP3A4.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

K dispozici jsou pouze omezené údaje z užívání rupatadinu těhotnými ženami. Studie na zvířatech nevykazují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky na těhotenství, embryonální/fetální vývoj, porod, nebo postnatální vývoj (viz bod 5.3). Z preventivního hlediska je lepší rupatadin během těhotenství neužívat.

Kojení

Rupatadin je vylučován do mléka u zvířat. Není známo, zda je rupatadin vylučován do mateřského mléka. Je potřeba učinit rozhodnutí, zda přerušit kojení, nebo přerušit/nezahájit léčbu rupatadinem a zvážit výhody kojení pro dítě a výhody léčby pro ženu.

Fertilita

Nejdou k dispozici žádná klinická data o fertilitě. Studie na zvířatech prokázaly významné snížení plodnosti při dávkách vyšších, než které byly pozorovány u člověka při maximální terapeutické dávce (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

10 mg rupatadinu nemělo žádný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Nicméně k řízení nebo obsluze strojů by se mělo přistupovat se zvýšenou opatrností až do doby, kdy se individuální reakce pacienta na rupatadin ustálí.

4.8 Nežádoucí účinky

10 mg rupatadinu bylo při klinických studiích podáváno více než 2043 pacientům a z tohoto počtu 120 pacientů užívalo rupatadin déle než 1 rok.

Mezi nejčastější nežádoucí účinky v kontrolovaných klinických studiích patřila somnolence (9,4%), bolest hlavy (6,9%), únava (3,1%), astenie (1,5%), sucho v ústech (1,2%) a závratě (1,03%).

Většina nežádoucích účinků pozorovaných v klinických studiích byla mírné až střední intenzity a obvykle nevyžadovala ukončení léčby.

Frekvence výskytu nežádoucích účinků je popsána následovně:

- Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)
- Méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$)
- Vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$)

Výskyt nežádoucích účinků hlášených u pacientů léčených 10 mg rupatadinu ve formě tablet během klinických studií a spontánního hlášení je následující:

Třídy orgánových systémů	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	Méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$)
Infekce a infestace		Faryngitida Rinitida
Poruchy metabolismu a výživy		Zvýšená chuť k jídlu
Poruchy nervového systému	Závratě Bolest hlavy Somnolence	Porucha pozornosti
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Kašel Sucho v hrdle Epistaxe Suchost nosní sliznice Orofaryngeální bolest
Gastrointestinální poruchy	Sucho v ústech	Bolest břicha Bolest horní poloviny břicha Průjem Dyspepsie Nevolnost Zvracení Zácpa
Poruchy kůže a podkožní tkáně		Vyrážka
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		Artralgie Bolest zad Myalgie
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Astenie Únava	Malátnost Pyrexie Žízeň Podrážděnost
Vyšetření		Zvýšená hladina alaninaminotransferázy Zvýšená hladina aspartátaminotransferázy Zvýšená hladina kreatinfosfokinázy v krvi Abnormální výsledky jaterních testů Zvýšení tělesné hmotnosti

Po uvedení na trh byly navíc hlášeny tři vzácné nežádoucí účinky:

Tachykardie a palpitace a hypersenzitivní reakce (včetně anafylaktické reakce, angioedému a kopřivky) byly hlášeny u přípravku Tamalis 10 mg tablety po uvedení na trh.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

webové stránky: [https:// www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](https://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek).

4.9 Předávkování

Nebyl hlášen žádný případ předávkování. Ve studii klinické bezpečnosti byl rupatadin při denní dávce 100 mg podávaný během šesti dnů dobře snášen. Nejčastějším nežádoucím účinkem byla somnolence. Při nahodilém užití velmi vysoké dávky má být poskytnuta symptomatická léčba s odpovídajícími podpůrnými opatřeními.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: jiná antihistaminika pro systémovou aplikaci. ATC kód: R06A X28.

Rupatadin je antihistaminikum druhé generace, dlouhodobě působící antagonist histaminu, se selektivní aktivitou k periferním H₁ receptorům. Některé z metabolitů (desloratadin a jeho hydroxylované metabolity) si uchovávají antihistaminovou aktivitu a mohou částečně přispívat k celkovému účinku léčiva.

Studie *in vitro* s rupatadinem o vysoké koncentraci ukázaly inhibici degranulace žírných buněk způsobenou imunologickými a neimunologickými stimuly a inhibici uvolňování cytokinů, především TNF α v lidských žírných buňkách a monocytech. Klinická relevance těchto pozorování ještě musí být potvrzena.

Klinické studie u dobrovolníků (n=393) a pacientů (n=2650) trpících alergickou rýmou a chronickou idiopatickou kopřivkou nevykázaly významný účinek na elektrokardiogram, pokud byl rupatadin podáván v dávce od 2 do 100 mg.

Chronická idiopatická kopřivka byla studována jako klinický model kopřivkových stavů, jelikož základní patofyziologie je, bez ohledu na etiologii, podobná a protože případné dobrovolníky je snadnější rekrutovat z řad chronických pacientů. Vzhledem k tomu, že uvolňování histaminu je příčinný faktor u všech kopřivkových onemocnění, předpokládá se, že rupatadin bude účinný v poskytnutí symptomatické úlevy jak u chronické idiopatické kopřivky, tak u jiných kopřivkových stavů, o kterých informují klinické směrnice.

V placebem kontrolovaných studiích u pacientů s chronickou idiopatickou kopřivkou byl rupatadin vysoce účinný, neboť zlepšil průměrný projev svědění za čtyři týdny léčby (změna vs počáteční stav: rupatadin 57,5%, placebo 44,9%) a snížil průměrný počet ložisek (54,3% vs 39,7%).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce a biologická dostupnost

Rupatadin se po perorálním podání rychle vstřebává, s t_{max} přibližně 0,75 hodin po podání. Průměrná hodnota C_{max} byla 2,6 ng/ml po perorálním podání jedné dávky 10 mg a 4,6 ng/ml po podání jedné dávky 20 mg. Farmakokinetika rupatadinu byla lineární v rozmezí dávek 10 až 20 mg po jediné a opakované dávce. Po 10 mg dávce podávané během 7 dnů jedenkrát denně byla průměrná hodnota C_{max} 3,8 ng/ml. Křivka plazmatické koncentrace měla biexponenciální pokles

a průměrný eliminační poločas byl 5,9 hodin. Vazba rupertadinu na plazmatické proteiny byla 98,5-99%. Vzhledem k tomu, že rupertadin nebyl nikdy lidem podáván intravenózní cestou, nejsou údaje o absolutní biologické dostupnosti k dispozici.

Vliv příjmu potravy

Příjem jídla zvýšil systémovou expozici (AUC) rupertadinu přibližně o 23%. Expozice jednomu z jeho aktivních metabolitů a hlavnímu neaktivnímu metabolitu byla prakticky stejná (snížení přibližně o 5% a 3% jednotlivě - podle výše uvedeného pořadí). Doba potřebná k dosažení maximální plazmatické koncentrace (t_{max}) rupertadinu byla o hodinu prodloužena. Maximální plazmatická koncentrace (C_{max}) nebyla příjmem potravy ovlivněna. Tyto odchylky nejsou z klinického hlediska nikterak významné.

Metabolismus a eliminace

Ve studii vylučování u lidí (40 mg ^{14}C -rupatadinu) bylo po sedmi dnech sběru v moči zjištěno 34,6% a ve stolici 60,9% radioaktivity. Rupertadin po perorálním podání prochází výrazným presystémovým metabolismem. Množství nezměněné aktivní látky zjištěné v moči a stolici bylo bezvýznamné. To znamená, že rupertadin je téměř úplně metabolizován. Aktivní metabolity desloratadinu a další hydroxylované deriváty tvořily přibližně 27% a 48% celkové systémové expozice těchto aktivních látek. Studie *in vitro* metabolismu v mikrosomech lidských jater naznačují, že rupertadin je metabolizován především cytochromem P450 (CYP 3A4).

Na základě studií *in vitro* je inhibiční potenciál rupertadinu vůči CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C19, UGT1A1 a UGT2B7 nepravděpodobný. Neočekává se, že by rupertadin inhiboval transportéry OATP1B1, OATP1B3 a BCRP (protein rezistence ke karcinomu prsu) v systémové cirkulaci jater a střev. Dále byla zjištěna mírná inhibice střevního P-gp (P-glykoproteinu).

Studie indukce CYP *in vitro* nepovažuje riziko indukce CYP1A2, CYP2B6 a CYP3A4 rupertadinem v játrech *in vivo* za pravděpodobné. Na základě studie *in vivo* působí rupertadin jako slabý inhibitor CYP3A4.

Zvláštní skupiny pacientů

Pokud ve studii, které se účastnili zdraví dobrovolníci, porovnáme výsledky zdravých mladých dospělých osob a starších pacientů, byly hodnoty AUC a C_{max} rupertadinu vyšší u starších pacientů. Je to pravděpodobně způsobeno poklesem metabolismu jater u starších lidí. Tyto rozdíly nebyly pozorovány u analyzovaných metabolitů. Průměrný eliminační poločas rupertadinu byl u starších dobrovolníků 8,7 hodin, u mladých pak 5,9 hodin. Jelikož tyto výsledky u rupertadinu a jeho metabolitů nebyly klinicky významné, byl učiněn závěr, že není při podávání dávky 10 mg starším osobám nutné činit jakákoli další opatření.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Předklinická data z konvenčních farmakologických studií farmakologie, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity a hodnocení kancerogenního potenciálu neukázala žádné zvláštní riziko pro lidi.

Více než stonásobně vyšší než klinicky doporučená (10 mg) dávka rupertadinu nezpůsobila ani prodloužení QTc nebo QRS intervalu, ani nezapříčinila arytmiu u rozličných druhů zvířat, jako jsou potkani, morčata a psi. Rupertadin a jeden z jeho hlavních aktivních metabolitů u lidí - 3-hydroxydesloratadin, neovlivnily, v koncentracích nejméně 2 000krát vyšších než C_{max} dosažené po podání 10mg dávky u člověka, srdeční akční potenciál v izolovaných psích Purkyňových vláknech. Ve studii, která hodnotila účinek na klonovaný lidský HERG kanál, inhiboval rupertadin tento kanál při koncentraci 1685krát vyšší než C_{max} získaný po podání 10mg rupertadinu. Desloratadin, metabolit s nejvyšší aktivitou, neměl v koncentraci 10 μ mol/l žádný vliv. Studie zkoumající distribuci rupertadinu ve tkáních, prováděná na potkanech s radioaktivně značeným rupertadinem, ukázala, že nedochází k hromadění rupertadinu v srdeční tkáni.

U potkanů se objevilo výrazné snížení plodnosti u samečů a samic při vysoké dávce 120 mg/kg/den, vedoucí k C_{max} 268krát vyšší než u lidí při terapeutické dávce (10 mg/den). Toxicita plodu (zpoždění v růstu, nedostatečná osifikace, menší poruchy vývinu kostry) byla zaznamenána u potkanů pouze při dávkách toxických pro matku (25 a 120 mg/kg/den). U králíků nebyl zjištěn žádný důkaz o projevech toxicity na vývoj plodu u dávek až do 100 mg/kg. Výše dávek bez nepříznivých účinků na vývoj plodu byla stanovena na 5 mg/kg/den u potkanů a 100 mg/kg/den u králíků, s hodnotou C_{max} 45krát, respektive 116krát vyšší, než hodnoty měřené u lidí při terapeutické dávce (10 mg/den).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Předbobtnalý kukuřičný škrob
Mikrokrystalická celulóza
Červený oxid železitý (E 172)
Žlutý oxid železitý (E 172)
Monohydrát laktózy
Magnesium-stearát

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte blistry v krabičce, aby byly chráněny před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC/PVDC/Al blistr.
Velikost balení: 3, 7, 10, 15, 20, 30, 50 a 100 tablet.
Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.
Všechn nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

NOUCOR HEALTH, S.A.
Av. Camí Reial, 51-57
08184 Palau-solità i Plegamans
Španělsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO (A)

24/273/07-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 2. 5. 2007

Datum posledního prodloužení registrace: 20. 7. 2016

10. DATUM REVIZE TEXTU

1. 7. 2022