

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Tamalis 1 mg/ml perorální roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml perorálního roztoku obsahuje:

Rupatadinum 1 mg (ve formě rupatadini fumaras)

Pomocné látky:

Sacharóza 300 mg/ml

Methylparaben (E218) 1.00 mg/ml

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Perorální roztok.

Čirý žlutý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Tamalis 1 mg/ml perorální roztok je indikován k symptomatické léčbě:

- alergické rýmy (včetně přetrvávající alergické rýmy) u dětí od 2 do 11 let (viz bod 5.1)
- kopřivky u dětí ve věku 2 až 11 let (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Děti od 2 do 11 let.

Dávkování u dětí vážících 25 kg a více: 5 ml (5 mg rupatadinu) perorálního roztoku jednou denně s jídlem nebo bez jídla.

Dávkování u dětí vážících 10 kg a více do hmotností nižší než 25 kg: 2,5 ml (2,5 mg rupatadinu) perorálního roztoku jednou denně, s jídlem nebo bez jídla.

Podávání přípravku dětem mladším 2 let není doporučeno vzhledem k chybějícím údajům u této věkové kategorie (viz bod 4.4).

U dospělých a adolescentů (starších 12 let) je vhodnější podávání rupatadinu 10 mg tablety.

Pacienti s ledvinovou nebo jaterní insuficiencí: Vzhledem k tomu, že chybí klinické zkušenosti u pacientů s poškozením renálních nebo jaterních funkcí, není užívání rupatadinu v současnosti těmto pacientům doporučeno.

Návod k použití:

- Lahvičku otevřete zatlačením na uzávěr a jeho otočením proti směru hodinových ručiček.

- Vezměte injekční stříkačku, propíchněte s ní perforovaný uzávěr a lahvičku otočte dnem vzhůru.
- Natáhněte do stříkačky předepsanou dávku.
- Aplikujte přímo dávkovací injekční stříkačkou.
- Stříkačku po použití propláchněte.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na rupatadin nebo na kteroukoli pomocnou látku přípravku.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Účinnost a bezpečnost perorálního roztoku rupatadinu u dětí mladších 2 let nebyla stanovena.

Je třeba se vyhnout kombinaci rupatadinu se silnými inhibitory CYP3A4, a v kombinaci se středně silnými inhibitory CYP3A4 má být rupatadin 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 rupatadin může zvyšovat plazmatické koncentrace těchto léků (viz bod 4.5).

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

Vliv užívání rupatadinu 10 mg tablet na srdeční činnost byl zkoumán ve studii QT/QTc u dospělých. Při použití až desetinásobku terapeutické dávky rupatadinu nebyl prokázán žádný vliv na EKG, a proto není důvod obávat se negativního vlivu na srdeční činnost. Nicméně, rupatadin by měl 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.

Nárůst krevní kreatinfosfokinázy, alanin-aminotransferázy a aspartát-aminotransferázy, stejně jako abnormality v testech jaterních funkcí patří mezi méně časté nežádoucí účinky hlášené při podávání rupatadinu 10 mg tablety dospělým pacientům.

Tento léčivý přípravek obsahuje sacharózu, takže může poškodit zuby. Pacienti, kteří trpí vzácně se vyskytující dědičnou intolerancí fruktózy, malabsorpcí glukózy/galaktózy nebo nedostatečností sacharózy-isomaltázy by neměli tento léčivý přípravek užívat.

Tento léčivý přípravek obsahuje metyl-parahydroxybenzoát a může způsobit alergické reakce (nemusí se vyskytnout bezprostředně po podání).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

U dětí nebyly doposud provedeny žádné interakční studie s rupatadinem v perorálním roztoku.

Interakční studie s rupatadinem 10 mg ve formě tablet byly prováděny pouze u dospělých a dospívajících (starších 12 let).

Účinky jiných léčiv na rupatadin

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 rupatadinu a ketokonazolu nebo erytromycinu zvyšuje systémovou expozici rupatadinu desetkrát, respektive 2-3krát. Tyto modifikace nemají vliv na QT interval nebo zvýšení nežádoucích účinků ve srovnání s podáváním látek odděleně..

Interakce s grapefruitem: Souběžné podávání grapefruitové šťávy 3,5krát zvyšuje systémovou expozici rupatadinu. K tomu dochází, protože grapefruit obsahuje jednu nebo více složek, které tlumí CYP3A4 a mohou zvýšit plazmatickou koncentraci látek metabolizovaných pomocí CYP3A4, jako rupatadin. Kromě toho je pravděpodobné, že grapefruit může ovlivnit intestinální transportní systém jako glykoprotein-P. Grapefruitová šťáva nemá být podávána zároveň s přípravkem.

Účinky rupatadinu na ostatní léčiva

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

Interakce s alkoholem: Po podání alkoholu způsobila 10 mg dávka rupatadinu 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 známé. Z tohoto důvodu by se rupatadin nemá podávat současně se statiny.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Data z omezeného počtu exponovaných těhotných (2) neukázala žádné nežádoucí účinky rupatadinu na těhotenství, na zdraví plodu nebo novorozeného dítěte. Doposud nejsou k dispozici žádná další relevantní epidemiologická data.

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 se užívání rupatadinu během těhotenství nedoporučuje.

Kojení

Rupatadin je vylučován do do zvířecího mléka. Není známo, kolik rupatadinu se vylučuje do mateřského mléka. Je potřeba učinit rozhodnutí, zda přerušit kojení, nebo ukončit léčbu rupatadinem a zvážit výhody kojení pro dítě versus výhody léčby rupatadinem pro matku.

Fertilita

Nejsou 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

Rupatadin 10 mg neměl žádný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Nicméně k řízení

nebo obsluze strojů by se mělo přistupovat se zvýšenou opatrností až do doby, než se zjistí individuální reakce pacienta na rupatadin.

4.8 Nežádoucí účinky

Klinických studií s přípravkem rupatadin perorální roztok u dětí ve věku 2-11 let se účastnilo 626 pacientů, z nichž 147 pacientů bylo léčeno rupatadinem 2,5 mg, 159 pacientů bylo léčeno rupatadinem 5 mg, a 249 pacientů užívalo placebo a 71 užívalo desloratadin.

Výskyt nežádoucích účinků je zaznamenán následovně:

Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)

Méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$)

Výskyt nežádoucích účinků hlášený u pacientů léčených přípravkem rupatadin perorální roztok během klinických studií:

Třída orgánových systémů		rupatadin 2,5 mg	rupatadin 5 mg	placebo
Frekvence		(n=147)	(n=159)	(n=249)
Infekce a infestace				
<u>Méně časté</u>	<i>Chřipka</i>	0	1 (0,63%)	0
	<i>Nazofaryngitida</i>	1 (0,68%)	0	0
	<i>Infekce horních cest dýchacích</i>	1 (0,68%)	0	0
Poruchy krve a lymfatického systému				
<u>Méně časté</u>	<i>Eozinofilie</i>	0	1 (0,63%)	0
	<i>Neutropenie</i>	0	1 (0,63%)	0
Poruchy nervového systému				
<u>Časté</u>	<i>Bolest hlavy</i>	2 (1,36%)	4 (2,52%)	4 (1,61%)
	<i>Somnolence</i>	0	2 (1,26%)	0
<u>Méně časté</u>	<i>Závratě</i>	0	1 (0,63%)	1 (0,40%)
Gastrointestinální poruchy				
<u>Méně časté</u>	<i>Nauzea</i>	0	1 (0,63%)	2 (0,80%)
Poruchy kůže a podkožní tkáně				
<u>Méně časté</u>	<i>Ekzém</i>	0	1 (0,63%)	1 (0,40%)
	<i>Noční pocení</i>	0	1 (0,63%)	0
Celkové poruchy a lokální reakce v místě aplikace				
<u>Méně časté</u>	<i>Únava</i>	0	1 (0,63%)	0

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: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

4.9 Předávkování

U dětí a dospělých nebyl hlášen žádný případ předávkování. Ve studii klinické bezpečnosti u dospělých byl rupatadin při denní dávce 100 mg během šesti dnů dobře snášen.

Nejčastějším nežádoucím účinkem byla somnolence. Při nahodilém užití velmi vysoké dávky by měla 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 léčivé látky.

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.

Rupatadin v perorálním roztoku má podobný farmakokinetický profil u dětí mezi 6-11 lety jako u dospělých a dospívajících (>12 let): po 4 týdnech léčby byl pozorován také farmakodynamický účinek (zmírnění otoku v postižené oblasti, antihistaminový účinek). Randomizovaná, dvojitě zaslepená a placebem kontrolovaná podpůrná studie u dětí ve věku 6-11 let s přetrvávající alergickou rýmou prokázala, že rupatadin perorální roztok byl v redukci nazálních symptomů (výtok z nosu a svědění sliznice nosu, úst a hrdla a/nebo uší) účinnější než placebo u dětí s přetrvávající alergickou rýmou po 4 a 6 týdnech léčby. Dále bylo v průběhu studie zaznamenáno výrazné zlepšení kvality života ve srovnání s placebem.

Chronická spontánní kopřivka byla studována jako klinický model posouzení účinnosti antiH1 sloučenin pro všechny kopřivkové stavy, jelikož základní patofyziologie je podobná, bez ohledu na etiologii, a protože případné dobrovolníky je snadnější rekrutovat z řad chronických pacientů. Kopřivka je buněčné onemocnění, kde histamin a další faktory (PAF a cytokiny) jsou hlavními příčinnými faktory rozvoje všech kopřivkových onemocnění. Vzhledem k tomu, že rupatadin má schopnost blokovat uvolňování histaminu a dalších zánětlivých mediátorů, předpokládá se, že léčba rupatadinem bude účinná v poskytnutí symptomatické úlevy jak u chronické idiopatické kopřivky, tak u jiných kopřivkových stavů, o kterých informují klinické směrnice.

Účinnost rupatadinu v perorálním roztoku u dětí ve věku 2-11 let s chronickou spontánní kopřivkou byla prokázána v multicentrické randomizované aktivní a placebem kontrolované studii. Celkově bylo zahrnuto 206 dětí. Z toho 113 dětí bylo ve věku 2-5 let a 93 dětí bylo ve věku 6-11 let. Děti byly léčeny rupatadinem (n = 66), placebem (n = 69) nebo desloratadinem (n = 71). Rupatadin byl podáván v dávce 2,5 mg dětem s tělesnou hmotností do 25 kg a v dávce 5 mg dětem s tělesnou hmotností nad 25 kg. Desloratadin byl podával v dávce 1,25 mg dětem s tělesnou hmotností do 25 kg a v dávce 2,5 mg dětem s tělesnou hmotností nad 25 kg. Statisticky významné zlepšení oproti placebu bylo prokázáno ve střední změně v týdenním skóre výskytu ložisek kopřivky (UAS7; zahrnující kopřivku a svědění), hlavní koncový bod byl hodnocen po 6 týdnech léčby (rupatadinum - 11,77 ve srovnání s placebem -5,55; $p < 0,001$). K průměrnému snížení počtu výskytu ložisek kopřivky v konečném výsledku studie oproti výchozímu stavu bylo 56,7 % u rupatadinu, 49,4 % u desloratadinu a 22,7 % u placeba. K průměrnému snížení počtu výskytu svědění oproti výchozímu stavu bylo 56,8 % u rupatadinu, 46,7 % u desloratadinu a 33,4 % u placeba. Obě léčiva (rupatadin i desloratadin) dosáhla statisticky významného zlepšení oproti placebu ve snížení ložisek kopřivky a projevech svědění, zatímco rozdíly v léčbě mezi léčivy nebyly staticky významné. Týdenní skóre projevů kopřivky u dotazovaných pacientů o více než 50 % (UAS7 škála; kopřivka a svědění) bylo pozorováno u 61 % dětí léčených rupatadinem ve srovnání s 36 % dětí léčených placebem a u 54 % dětí léčených desloratadinem.

Klinické studie u dobrovolníků (n=375) a pacientů (n=2650) trpících alergickou rýmou a chronickou idiopatickou kopřivkou nevykázaly významný účinek na elektrokardiogram, pokud byl rupatadin tablety podáván v dávce od 2 do 100mg.

Evropská léková agentura nevyžaduje předložení výsledků studií s přípravkem Tamalis perorální roztok ve všech podskupinách pediatrické populace s alergickou rýmou a chronickou kopřivkou (viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Pediatrická populace

V podskupině dětí ve věku 2-5 let a 6-11 let byl rupatadin rychle vstřebán a průměrný C_{max} byl 1,9 a 2,5 ng/ml po opakované perorální dávce. Vzhledem k expozici byla hodnota průměrné celkové plochy pod křivkou (AUC) 10,4 ng·h/ml u dětí ve věku 2-5 let a 10,7 ng/ml u dětí ve věku 6-11 let. Všechny tyto hodnoty jsou srovnatelné s těmi, které byly zjištěny u dospělých a dospívajících.

Průměrný eliminační poločas rupatadinu u dětí ve věku 2-5 let činil 15,9 hodiny a u dětí ve věku 6-11 let byl 12,3 hodiny, což je delší doba, než která byla hlášena v případě tablet u dospělých a dospívajících.

Vliv příjmu potravy

S přípravkem Rupatadin perorální roztok nebyla provedena žádná interakční studie s jídlem. Vliv jídla byl zjišťován u dospělých a dospívajících s rupatadinem 10 mg ve formě tablet. Příjem jídla zvýšil systémovou expozici (AUC) rupatadinu přibližně o 23%. Maximální plazmatická koncentrace (C_{max}) nebyla příjmem potravy ovlivněna. Tyto odchylky nejsou z klinického hlediska nikterak významné.

Metabolismus a eliminace

Ve studii vylučování u dospělých bylo po podání rupatadinu po sedmi dnech sběru zjištěno

34.6% rupatadinu v moči a 60.9% ve stolici.

Rupatadin po perorálním podání prochází výrazným presystémovým metabolismem. Množství nezměněné aktivní látky zjištěné v moči a stolici bylo bezvýznamné. To znamená, že rupatadin 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 rupatadin je metabolizován především cytochromem P450 (CYP 3A4).

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 člověka.

Více než stonásobně vyšší než klinicky doporučená (10 mg) dávka rupatadinu nezpůsobila ani prodloužení QTc nebo QRS intervalu, ani nezapříčinila arytmiu u rozličných druhů zvířat, jako jsou potkani, morčata a psi. Rupatadin a jeden z jeho hlavních aktivních metabolitů u člověka - 3-hydroxydesloratadin, neovlivnily, v koncentracích nejméně 2 000 krát vyšších než C_{max} dosažené po podání 10 mg dávky u člověka, srdeční akční potenciál v izolovaných psích Purkyňových vláknkách. Ve studii, která hodnotila účinek na klonovaný lidský HERG kanál, inhiboval rupatadin tento kanál při koncentraci 1685 krát vyšší než C_{max} zjištěný po podání 10 mg rupatadinu. Studie zkoumající distribuci rupatadinu ve tkáních, prováděná na potkanech s radioaktivně značeným rupatadinem, ukázala, že nedochází k hromadění rupatadinu v srdeční tkáni.

U potkanů se objevilo výrazné snížení plodnosti u samců a samic při vysoké dávce 120 mg/kg/den, vedoucí k C_{max} 268krát vyšší než u člověka 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} 45 krát, respektive 116krát vyšší, než hodnoty měřené u člověka při terapeutické dávce (10 mg/den).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Propylenglykol

Kyselina citronová

Hydrogenfosforečnan sodný

Sodná sůl sacharinu

Sacharóza

Methylparaben (E218)

Chinolinová žlutě (E104)

Banánové aroma (Směs ochucujících látek, přírodních ochucovadel a propylenglykolu)

Čištěná voda

6.2 INKOMPATIBILITY

Neuplatňuje se.

6.3 DOBA POUŽITELNOSTI

30 měsíců.

Doba použitelnosti po prvním otevření je shodná s datem expirace uvedeným na krabičce a na lahvičce.

6.4 ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO UCHOVÁVÁNÍ

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky pro uchovávání.

6.5 DRUH OBALU A VELIKOST BALENÍ

120 ml jantarově zbarvená polyetylenová tereftalátová (PET) lahvička s perforovaným uzávěrem z polyetylenu s nízkou hustotou (LDPE), s dětským bezpečnostním uzávěrem ze žlutého polyetylenu s vysokou hustotou (HDPE) v kartónové krabičce, která obsahuje také 5 ml perorální stříkačku (polypropylen, polyetylen) se stupnicí po 0,25 ml.

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

J. Uriach y Compañia, S.A.
Av. Camí Reial, 51-57
08184 Palau-solità i Plegamans
Španělsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

24/592/12-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

17.10.2012

10. DATUM REVIZE TEXTU

18.4.2016