

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Tamalis 10 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține rupatadină 10 mg (sub formă de fumarat de rupatadină).

Excipienți cu efect cunoscut: lactoză 58 mg sub formă de lactoză monohidrat

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat.

Comprimate rotunde, de culoare somon deschis.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul simptomatic al rinitei alergice și urticariei la adulți și adolescenți (cu vârsta peste 12 ani).

4.2 Doze și mod de administrare

Adulți și adolescenți (cu vârsta peste 12 ani)

Doza recomandată este de 10 mg (un comprimat) o dată pe zi, cu sau fără alimente.

Vârstnici

Rupatadina trebuie utilizată cu precauție la vârstnici (vezi pct. 4.4).

Pacienți copii și adolescenți

Tamalis 10 mg comprimate nu este recomandat pentru utilizare la copiii sub vârsta de 12 ani. La copiii cu vârste cuprinse între 2 și 11 ani, se recomandă administrarea de rupatadină 1 mg/ml soluție orală.

Pacienți cu insuficiență renală sau hepatică

Deoarece nu există experiență clinică referitoare la pacienții cu deficiențe ale funcției renale sau ale funcției hepatice, în prezent nu se recomandă utilizarea rupatadinei 10 mg comprimate la aceste grupe de pacienți.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Nu este recomandată administrarea rupatadinei în combinație cu sucul de grapefruit (vezi pct. 4.5).

Trebuie evitată administrarea rupatadinei împreună cu inhibitori puternici ai CYP3A4, iar inhibitorii moderați ai CYP3A4 trebuie utilizați cu precauție (vezi pct. 4.5). Poate fi necesară modificarea dozei de substraturi sensibile ale CYP3A4 (de ex. simvastatin, lovastatin) și substraturi ale CYP3A4 cu indice terapeutic îngust (de ex. ciclosporină, tacrolimus, sirolimus, everolimus, cisapridă), deoarece rupatadina poate crește concentrațiile în plasmă ale acestor medicamente (vezi pct. 4.5).

Siguranța la nivel cardiac a rupatadinei a fost evaluată într-un studiu QT/QT aprofundat, efectuat la adulți. Administrarea rupatadinei la o doză de până la de 10 ori mai mare decât cea terapeutică nu a produs niciun efect asupra EKG și, prin urmare, nu ridică probleme de siguranță la nivel cardiac. Totuși, rupatadina trebuie utilizată cu precauție la pacienții cu prelungire cunoscută a intervalului QT, pacienții cu hipocalcemie necorectată, pacienții cu afecțiuni proaritmogene curențe, precum bradicardia semnificativă clinic, ischemia miocardică acută.

Tamalis 10 mg comprimate poate fi utilizat cu precauție la pacienții vârstnici (cu vârsta de peste 65 de ani). Deși în cadrul studiilor clinice nu s-au observat diferențe generale în ceea ce privește eficacitatea sau siguranța, nu poate fi exclusă sensibilitatea crescută a anumitor persoane vârstnice, din cauza numărului scăzut de pacienți vârstnici înscriși (vezi pct. 5.2).

Cu privire la utilizarea la copiii cu vârsta sub 12 ani și pacienții cu deficiențe renale sau hepatice, vezi pct. 4.2.

Din cauza prezenței lactozei monohidrat în Tamalis 10 mg comprimate, pacienții cu probleme ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază Lapp sau malabsorbție a glucozei/galactozei nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

S-au efectuat studii de interacțiune cu rupatadină numai la adulți și adolescenți (cu vârsta peste 12 ani).

Efectele altor medicamente asupra rupatadinei

Trebuie evitată administrarea concomitentă cu inhibitori puternici ai CYP3A4 (de ex itraconazol, ketoconazol, voriconazol, posaconazol, inhibitori de protează HIV, claritromicină, nefazodonă) și trebuie utilizată cu precauție concomitent cu inhibitori moderați ai CYP3A4 (eritromicină, fluconazol, diltiazem).

Interacțiune cu ketoconazol sau eritromicină: administrarea concomitentă de rupatadină 20 mg și ketoconazol sau eritromicină crește expunerea la rupatadină de 10 ori și, respectiv, de 2-3 ori. Aceste modificări nu au fost asociate cu niciun efect asupra intervalului QT sau cu o creștere a incidenței reacțiilor adverse, comparativ cu cele obținute în cazul utilizării în monoterapie a acestor medicamente.

Interacțiune cu sucul de grapefruit: administrarea concomitentă a sucului de grapefruit crește de 3,5 ori expunerea sistemică la rupatadină. Sucul de grapefruit nu trebuie luat simultan.

Efectele rupatadinei asupra altor medicamente

Rupatadina trebuie administrată cu precauție concomitent cu alte medicamente cu indice terapeutic îngust deoarece cunoștințele despre efectul rupatadinei asupra altor medicamente sunt limitate.

Interacțiune cu alcool etilic: după consumul de alcool etilic, administrarea unei doze de rupatadină de 10 mg a produs efecte marginale la anumite teste de performanță psihomotorii, cu toate că acestea nu au fost diferite în mod semnificativ de cele determinate doar de consumul de alcool etilic. Administrarea unei doze de 20 mg crește deficiențele cauzate de consumul de alcool etilic.

Interacțiune cu deprimante ale SNC: ca și în cazul altor antihistaminice, interacțiunile cu deprimantele SNC nu pot fi excluse.

Interacțiune cu statine: creșteri asimptomatice ale CPK au fost raportate mai puțin frecvent în studiile

clinice cu rupatadină. Riscul interacțiunilor cu statinele, dintre care unele sunt metabolizate, de asemenea, de izoenzima CYP3A4 a citocromului P450, nu este cunoscut. Din aceste motive, rupatadina trebuie utilizată cu precauție când este administrată concomitent cu statine.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Există date limitate în ceea ce privește utilizarea rupatadinei la femeile gravide. Studiile la animale nu indică efecte dăunătoare directe sau indirecte în ceea ce privește sarcina, dezvoltarea embrionului/fetusului, nașterea sau dezvoltarea post-natală (vezi pct. 5.3). Ca măsură de precauție, este preferabilă evitarea utilizării rupatadinei în timpul sarcinii.

Alăptarea

Rupatadina se excretă în lapte la animale. Nu se cunoaște dacă rupatadina se excretă în lapte la om. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a opri/de a întrerupe tratamentul cu rupatadină, având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date clinice referitoare la fertilitate. Studiile pe animale au evidențiat o reducere semnificativă a fertilității la niveluri mai înalte de expunere decât cele observate la om pentru doza terapeutică maximă (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Tamalis 10 mg comprimate nu are nicio influență asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Cu toate acestea, trebuie luate măsuri de precauție înainte de a conduce vehicule sau a folosi utilaje, până când se stabilește reacția individuală a pacientului la rupatadină.

4.8 Reacții adverse

Studii clinice

Rupatadina a fost administrată la doza de 10 mg la peste 2025 de pacienți adulți și adolescenți în studiile clinice; dintre aceștia, 120 au utilizat rupatadină timp de cel puțin 1 an.

Cele mai frecvente reacții adverse în studiile clinice controlate au fost somnolența (9,5%), cefaleea (6,9%) și fatigabilitatea (3,2%)

Majoritatea reacțiilor adverse observate în studiile clinice au fost ușoare până la moderate ca severitate și, de obicei, nu au necesitat oprirea terapiei.

Frecvența reacțiilor adverse a fost definită după cum urmează:

- *Frecvente* ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)
- *Mai puțin frecvente* ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$)
- *Rare* ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$)

Frecvențele reacțiilor adverse raportate la pacienții tratați cu rupatadină 10 mg comprimate în timpul studiilor clinice, precum și a celor raportate spontan, au fost după cum urmează:

- Infecții și infestări
 - *Mai puțin frecvente*: Faringită, rinită
- Tulburări ale sistemului imunitar
 - *Rare*: reacții de hipersensibilitate (inclusiv reacții anafilactice, angioedem și urticarie)*
- Tulburări metabolice și de nutriție
 - *Mai puțin frecvente*: Creștere a apetitului alimentar
- Tulburări ale sistemului nervos:
 - *Frecvente*: Somnolență, cefalee, amețeli

- *Mai puțin frecvente*: Tulburări ale atenției
- Tulburări cardiace
 - *Rare*: tahicardie și palpitații*
- Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale
 - *Mai puțin frecvente*: Epistaxis, uscăciune a mucoasei nazale, tuse, uscăciune la nivelul gâtului, durere oro-faringiană
- Tulburări gastro-intestinale
 - *Frecvente*: xerostomie
 - *Mai puțin frecvente*: Greăță, durere la nivelul abdomenului superior, diaree, dispepsie, vărsături, durere abdominală, constipație
- Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat
 - *Mai puțin frecvente*: Erupții cutanate
- Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv
 - *Mai puțin frecvente*: Durere de spate, artralgie, mialgie
- Tulburări generale și la nivelul locului de administrare
 - *Frecvente*: Oboseală, astenie
 - *Mai puțin frecvente*: Sete, stare generală de rău, febră, iritabilitate
- Investigații diagnostice
 - *Mai puțin frecvente*: Creștere a concentrației plasmatice de creatin fosfokinază, creștere a valorilor serice ale alanin aminotransferazei, creștere a valorilor serice ale aspartat aminotransferazei, valori anormale ale testelor funcționale hepatice, creștere în greutate

* au fost raportate tahicardie, palpitații și reacții de hipersensibilitate (inclusiv reacții anafilactice, angioedem și urticarie) din experiența după punerea pe piață a rupatadinei 10 mg comprimate.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.
 Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale
 Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
 Bucuresti 011478- RO
 Tel: + 4 0757 117 259
 Fax: +4 0213 163 497
 e-mail: adr@anm.ro.

4.9 Supradozaj

Nu s-a raportat niciun caz de supradozaj. Într-un studiu clinic de siguranță, rupatadina administrată zilnic în doză de 100 mg, timp de 6 zile, a fost tolerată bine. Cea mai frecventă reacție adversă a fost somnolența. În cazul ingerării accidentale a unor doze foarte mari, trebuie instituit tratamentul simptomatic și luate măsurile de asistență medicală de urgență.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: alte antihistaminice pentru uz sistemic, codul ATC: R06AX28.

Rupatadina este un antihistaminic din a doua generație, antagonist pe termen lung al histaminei, cu activitate periferică selectivă antagonistă la nivelul receptorilor H₁. Unii metaboliți (desloratadina și metaboliții hidroxilați) păstrează activitatea antihistaminică și pot contribui parțial la eficacitatea pe termen lung a medicamentului.

Studiile in vitro cu rupatadină în concentrație mare au demonstrat o inhibare a degranulării mastocitelor indusă de stimuli imunologici și non-imunologici, precum și eliberarea de citokine, în special a TNF α în celulele mastocitare și monocitele umane. Relevanța clinică a datelor experimentale observate rămâne să fie confirmată.

Studiile clinice efectuate la voluntari sănătoși (n = 375) și pacienți cu rinite alergice și urticarie cronică idiopatică (n = 2650) nu au demonstrat un efect semnificativ asupra electrocardiograamei, atunci când rupatadina a fost administrată în doze variind de la 2 mg până la 100 mg.

Urticaria cronică idiopatică a fost studiată ca model clinic pentru condițiile urticariene, luând în considerare faptul că fiziopatologia acestora este similară, indiferent de etiologie, luând în considerare și faptul că pacienții cronici pot fi recrutați prospectiv mai ușor. Deoarece eliberarea de histamină este un factor causal pentru toate afecțiunile urticariene, este de așteptat ca rupatadina să fie eficace în asigurarea ameliorării simptomatice a altor condiții urticariene, în plus față de urticaria cronică idiopatică, așa cum se menționează și în ghidurile clinice.

Într-un studiu controlat cu placebo efectuat la pacienți cu urticarie idiopatică cronică, rupatadina a fost eficace în ameliorarea scorului mediu de prurit față de nivelul de referință, după o perioadă de 4 săptămâni de tratament (modificare față de nivelul de referință: rupatadină 57,5%, placebo 44,9%) și scădere a numărului mediu de leziuni cutanate (54,3% față de 39,7%).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție și biodisponibilitate

Rupatadina este absorbită rapid după administrarea orală, cu un t_{max} de aproximativ 0,75 ore după administrare. C_{max} mediu a fost de 2,6 ng/ml după o doză unică de 10 mg administrată oral și de 4,6 ng/ml după o doză unică de 20 mg administrată oral. Farmacocinetica rupatadinei a fost liniară pentru o doză cuprinsă între 10 și 20 mg după doze unice și repetate. După administrarea unei doze de 10 mg o dată pe zi, timp de 7 zile, C_{max} mediu a fost de 3,8 ng/ml. Concentrația plasmatică a fost urmată de o scădere biexponențială, cu un timp mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare de 5,9 ore. Procentul de legare a rupatadinei de proteinele plasmatice a fost cuprins între 98,5 – 99%. Deoarece rupatadina nu a fost administrată niciodată intravenos, nu există date disponibile privitoare la biodisponibilitatea sa absolută.

Efectul consumului de alimente

Consumul de alimente a crescut expunerea sistemică (ASC) la rupatadină cu aproximativ 23%. Expunerea la unul dintre metaboliții săi activi și la metabolitul principal inactiv a fost, practic, aceeași (reducere cu aproximativ 5% și, respectiv, de 3%). Timpul până la atingerea concentrației plasmatice maxime (t_{max}) pentru rupatadină a fost prelungit cu 1 oră. Concentrația plasmatică maximă (C_{max}) nu a fost influențată de consumul de alimente. Aceste diferențe nu sunt semnificative clinic.

Metabolizare și eliminare

Într-un studiu asupra excreției la adulți (40 mg de ^{14}C -rupatadină), 34,6% din radioactivitatea administrată a fost regăsită în urină și 60,9% în materiile fecale colectate timp de 7 zile. După administrarea orală, rupatadina este metabolizată pre-sistemic în proporție mare. Cantitățile de substanță activă nemetabolizată regăsite în urină și materii fecale au fost ne semnificative. Aceasta înseamnă că rupatadina se metabolizează aproape complet. Metaboliții activi ai desloratadinei și alți derivați hidroxilați ai acesteia au reprezentat aproximativ 27% și, respectiv, 48% din expunerea sistemică totală la substanțele active. Studiile de metabolizare efectuate *in vitro* utilizând microzomi hepatici umani indică faptul că rupatadina este metabolizată în principal de citocromul P450 (CYP 3A4).

Grupe specifice de pacienți

Într-un studiu efectuat la voluntari sănătoși realizat pentru compararea rezultatelor la pacienți adulți tineri și vârstnici, valorile ASC și C_{max} pentru rupatadină au fost mai mari la vârstnici decât la adulții tineri. Aceste valori crescute sunt determinate, probabil, de reducerea metabolizării la primul pasaj hepatic la vârstnici. Aceste diferențe nu au fost observate în cazul metaboliților analizați. Timpul mediu

de înjumătățire plasmatică prin eliminare al rupatadinei la voluntarii vârstnici și tineri a fost de 8,7 ore și, respectiv, 5,9 ore. Deoarece aceste rezultate pentru rupatadină și pentru metaboliții acesteia nu au fost semnificative clinic, s-a ajuns la concluzia că nu este necesară nicio ajustare a dozei, dacă se utilizează o doză de 10 mg la vârstnici.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele preclinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea și potențialul carcinogenic.

Administrarea de doze de rupatadină de peste 100 de ori mai mari decât cele recomandate clinic (10 mg) nu a prelungit intervalele QTc sau QRS și nici nu a produs aritmii la diverse specii de animale cum sunt șoarecii, cobaii și câinii. Rupatadina și unul dintre principalii săi metaboliți la om, 3-hidroxidesloratadina, nu au afectat potențialul de activitate cardiacă în fibrele Purkinje de câine izolate la concentrații de cel puțin 2000 de ori mai mari decât C_{max} obținut după administrarea unei doze de 10 mg la om. Într-un studiu care a evaluat efectul asupra canalului HERG uman clonat, rupatadina a inhibat acel canal, la o concentrație de 1685 de ori mai mare decât C_{max} obținut prin administrarea dozei de rupatadină de 10 mg. Desloratadina, metabolitul cu cea mai mare activitate, nu a avut efect la o concentrație micromolară de 10. Studiile asupra distribuției tisulare efectuate cu rupatadină marcată radioactiv la șoareci au arătat că rupatadina nu se acumulează în țesutul cardiac.

La șoareci, a avut loc o reducere semnificativă a fertilității masculilor și femelelor la o doză mare de 120 mg/kg și zi, obținându-se C_{max} de 268 de ori mai mare decât cel obținut la om în cazul utilizării dozei terapeutice (10 mg pe zi). Efecte toxice asupra fătului (întârziere a creșterii, osificare incompletă, modificări minore la nivelul scheletului) au fost raportate la șoareci numai pentru valori maternotoxice ale dozelor (25 și 120 mg/kg și zi). La iepuri, nu s-a observat nicio dovadă a efectului toxic asupra dezvoltării la doze de până la 100 mg/kg. Valorile de doze la care nu se observă niciun efect pentru dezvoltare au fost determinate la 5 mg/kg și zi la șoareci și la 100 mg/kg și zi la iepuri, rezultând valori ale C_{max} de 45 și, respectiv, de 116 de ori mai mari decât cele obținute la om în cazul utilizării dozei terapeutice (10 mg pe zi).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Amidon de porumb-pregelatinizat
Celuloză microcristalină
Oxid roșu de fer (E 172)
Oxid galben de fer (E 172)
Lactoză monohidrat
Stearat de magneziu

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra blisterul în cutie pentru fi protejat de lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blister din PVC-PVDC/aluminiu.

Cutii cu 3, 7, 10, 15, 20, 30, 50 și 100 de comprimate. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Fără cerințe speciale.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

J. Uriach y Compañia., S.A.

Av. Camí Reial, 51-57

08184 Palau-solità i Plegamans (Spania)

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

9660/2017/01-08

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Autorizare – Octombrie 2013

Reînnoire autorizație- Ianuarie 2017

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Ianuarie 2017