

DODATEK I

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

4

1. IME ZDRAVILA

Aerius 0,5 mg/ml peroralna raztopina

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Vsak ml peroralne raztopine vsebuje 0,5 mg desloratadina.

To zdravilo vsebuje 150 mg/ml sorbitola.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Peroralna raztopina

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Aerius je indiciran za lajšanje simptomov:

- alergijskega rinitisa (glejte poglavje 5.1)
- urtikarije (glejte poglavje 5.1)

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Aerius lahko bolnik jemlje ne glede na obroke za lajšanje simptomov, povezanih z alergijskim rinitisom (vključno z intermitentnim in perzistentnim alergijskim rinitisom) in za zdravljenje urtikarije (glejte poglavje 5.1).

Zdravnik, ki predpiše zdravilo, naj se zaveda, da je pri otrocih, mlajših od 2 let, večina primerov rinitisa infekcijskega izvora (glejte poglavje 4.4) in da ni nobenih podatkov, ki bi govorili v prid zdravljenju infekcijskega rinitisa z zdravilom Aerius.

Otroci v starosti od 1 do 5 let: 2,5 ml (1,25 mg) peroralne raztopine Aerius enkrat na dan.

Otroci v starosti od 6 do 11 let: 5 ml (2,5 mg) peroralne raztopine Aerius enkrat na dan.

Odrasli in mladostniki (12 let ali več): 10 ml (5 mg) peroralne raztopine Aerius enkrat na dan.

Izkušenj iz kliničnih preskušanj glede učinkovitosti uporabe desloratadina pri mladostnikih, starih od 12 do 17 let, je malo (glejte poglavji 4.8 in 5.1).

Intermitentni alergijski rinitis (kadar so simptomi prisotni manj kot 4 dni na teden ali manj kot 4 tedne) zdravite na podlagi ocene bolnikove pretekle anamneze v zvezi s to boleznijo. Zdravljenje lahko prekinete po umiritvi simptomov in ga ponovno uvedete, če se ti spet pojavijo. Pri perzistentnem alergijskem rinitisu (kadar so simptomi prisotni 4 dni ali več na teden in dlje kot 4 tedne), lahko bolnikom predlagate nadaljevanje zdravljenja tudi v času izpostavljenosti alergenom.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov ali loratadin.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Pri otrocih, mlajših od 1 leta, še niso ugotovili učinkovitosti in varnosti Aerius peroralne raztopine.

Pri otrocih, mlajših od 2 let, je diagnozo alergijski rinitis še posebej težko razlikovati od drugih oblik rinitisa. Upoštevajte morebitne okužbe zgornjih dihal ali strukturne anomalije, pa tudi bolnikovo anamnezo, fizikalne preglede in ustrezne laboratorijske in kožne preiskave.

Približno 6 % odraslih in otrok, starih od 2 do 11 let, ima fenotip slabega presnavljanja desloratadina in je pri njih izpostavljenost zdravilu večja (glejte poglavje 5.2). Varnost zdravila desloratadin pri otrocih, starih od 2 do 11 let, ki slabo presnavljajo zdravilo, je enaka kot pri tistih otrocih, ki zdravilo presnavljajo normalno. Učinkov zdravila desloratadin pri otrocih, mlajših od 2 let, ki slabo presnavljajo zdravilo, niso raziskovali.

V primeru hude ledvične insuficience morate zdravilo Aerius uporabljati previdno (glejte poglavje 5.2).

To zdravilo vsebuje sorbitol, zato ga ne smejo jemati bolniki z redkimi dednimi boleznimi, ki imajo prirojeno intoleranco fruktoze, pri glukoza-galaktoza malabsorpcijskem sindromu ali pomanjkanju saharozne-izomaltaze.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

V kliničnih preskušanjih tablet Aerius, v katerih so bolniki sočasno jemali tudi eritromicin ali ketokonazol, niso opazili nobenih klinično pomembnih interakcij med zdravili (glejte poglavje 5.1).

V klinični farmakološki raziskavi pri sočasnem jemanju tablet Aerius in uživanju alkohola tablete niso okrepile škodljivih učinkov alkohola. (glejte poglavje 5.1).

4.6 Nosečnost in dojenje

V študijah na živalih desloratadin ni bil teratogen. Varnost zdravila Aerius v času nosečnosti še ni bila ugotovljena, zato ne priporočamo njegove uporabe v času nosečnosti.

Desloratadin se izloča v materino mleko, zato ne priporočamo uporabe zdravila Aerius pri doječih materah.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

V kliničnih preskušanjih za oceno sposobnosti vožnje pri bolnikih, ki so prejeli desloratadin, ni prišlo do nikakšnega poslabšanja te sposobnosti. Bolnikom pa morate povedati, da v zelo redkih primerih nekateri ljudje postanejo zaspani, kar lahko vpliva na njihovo sposobnost vožnje ali upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

V kliničnih preskušanjih pri pediatrični populaciji so zdravilo desloratadin sirup dajali skupaj 246 otrokom, starih od 6 mesecev do 11 let. Skupna incidenca neželenih učinkov pri otrocih, starih od 2 do 11 let, ki so prejeli zdravilo desloratadin, je bila podobna skupni incidenci pri skupini, ki je prejela placebo. Pri dojenčkih in majhnih otrocih, starih od 6 do 23 mesecev, so bili najpogostejši neželeni učinki, o katerih so poročali z večjo pogostostjo kot pri placebo, driska (3,7 %), zvišana telesna temperatura (2,3 %) in nespečnost (2,3 %). V dodatni študiji niso opazili nobenih neželenih učinkov pri preiskovancih, starih od 6 do 11 let, po dajanju enkratnega 2,5 mg odmerka desloratadina v peroralni raztopini.

V kliničnih preskušanjih pri različnih indikacijah za uporabo zdravila, vključno z alergijskim rinitisom in kronično idiopatsko urtikarijo, so pri priporočenem odmerku na dan o neželenih učinkih zdravila Aerius poročali pri 3 % bolnikov več kot pri tistih, ki so bili zdravljeni s placebo. Najpogostejši

neželeni učinki, katerih pogostnost je bila večja kot pri placebo, so bili utrujenost (1,2 %), suha usta (0,8 %) in glavobol (0,6 %). Drugi zelo redki neželeni učinki, o katerih so poročali v okviru postmarketinških izkušenj, so navedeni v spodnji preglednici.

Psihiatrične motnje	Halucinacije
Bolezni živčevja	Omotica, zaspanost, nespečnost, psihomotorična hiperaktivnost, epileptični napadi
Srčne bolezni	Tahikardija, palpitacije
Bolezni prebavil	Trebušne bolečine, navzeja, bruhanje, dispepsija, driska
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	Povečane vrednosti jetrnih encimov in bilirubina, hepatitis
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	Mialgija
Splošne težave	Preobčutljivostne reakcije (kot so. anafilaksija, angioedem, dispneja, pruritus, izpuščaji in urtikarija)

4.9 Preveliko odmerjanje

V primeru prevelikega odmerjanja zdravila lahko upoštevajte standardne ukrepe za odstranjevanje neabsorbirane učinkovine iz telesa. Priporočamo simptomatsko in podporno terapijo.

Na podlagi izsledkov kliničnega preskušanja večkratnega odmerjanja zdravila pri odraslih in mladostnikih, v kateri so bolniki dobili do 45 mg desloratadina (9-kratni klinični odmerek), niso opazili nobenih klinično pomembnih učinkov zdravila.

Desloratadina iz telesa ni mogoče odstraniti s hemodializo in ni znano, ali se odstranjuje s peritonealno dializo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antihistaminiki za sistemsko zdravljenje – antagonist H₁ receptorjev, Oznaka ATC: R06A X27

Desloratadin je nesedativen, dolgodelujoč histaminski antagonist s selektivnim antagonističnim delovanjem na periferne histaminske receptorje H₁. Po peroralni uporabi selektivno zavira le periferne receptorje H₁, saj učinkovina ne prehaja v osrednji živčni sistem.

V *in vitro* študijah je desloratadin pokazal antialergijsko delovanje. Med drugim gre pri tem za inhibicijo sproščanja vnetnih citokinov, kakor so npr. IL-4, IL-6, IL-8 in IL-13 iz človeških mastocitov ali bazofilcev, pa tudi za inhibicijo ekspresije adhezijske molekule P-selektina na endotelijskih celicah. Klinični pomen teh izsledkov še ni potrjen.

Učinkovitosti zdravila Aeries peroralna raztopina niso raziskovali v ločenih pediatričnih preskušanjih. Varnost zdravila Aeries sirup, ki vsebuje isto koncentracijo desloratadina, pa so dokazali v treh preskušanjih pri pediatričnih bolnikih. Otroci v starosti od 1 do 11 let, ki so bili kandidati za antihistaminsko terapijo, so prejeli dnevni odmerek desloratadina po 1,25 mg (starost od 1 do 5 let) ali 2,5 mg (starost od 6 do 11 let). Bolniki so zdravilo dobro prenašali, kar so pokazali tudi klinični laboratorijski testi, vitalni znaki in podatki o EKG intervalih, vključno z QTc. Pri uporabi v priporočenih odmerkih so bile plazemske koncentracije desloratadina (glejte poglavje 5.2) pri otrocih podobne kot pri odraslih. Ker sta potek alergijskega rinitisa oz. kronične idiopatske urtikarije ter profil

desloratadina pri otrocih in mladostnikih ter odraslih podobna, lahko torej podatke o učinkovitosti desloratadina za odrasle ekstrapoliramo na otroke in mladostnike.

V kliničnih preskušanjih večkratnega odmerjanja zdravila pri odraslih in mladostnikih, v kateri so preiskovanci prejeli do 20 mg desloratadina na dan v času 14 dni, niso opazili nobenih statistično značilnih ali klinično pomembnih učinkov tega zdravila na srce ali ožilje. V drugem kliničnem farmakološkem preskušanju, v katerem so odrasli jemali desloratadin v odmerku 45 mg na dan (9-kratni klinični odmerek) 10 dni, niso opazili podaljšanja QTc intervala.

Desloratadin ne prehaja zlahka v osrednji živčni sistem. V kontroliranih kliničnih preskušanjih s priporočenim odmerkom 5 mg na dan pri odraslih in mladostnikih niso opazili povečane incidence zaspanosti v primerjavi s placebo. V kliničnih preskušanjih zdravilo Aeries pri enkratnem dnevnem odmerku 7,5 mg pri odraslih in mladostnikih ni vplivalo na psihofizične sposobnosti bolnikov. V študiji enkratnega odmerka pri odraslih desloratadin v odmerku 5 mg ni vplival na standardna merila uspešnosti pilotiranja, vključno z poslabšanjem subjektivnega občutka zaspanosti in opravili pri pilotiranju.

V kliničnih farmakoloških preskušanjih pri odraslih sočasna uporaba zdravila Aeries z alkoholom ni okrepila škodljivega vpliva alkohola na psihomotorične sposobnosti ali povečala zaspanosti pri bolnikih. Med skupino, ki je jemala desloratadin, in tisto, ki je jemala placebo, niso ugotavljali statistično značilnih razlik v rezultatih testov psihofizične sposobnosti, ne glede na to ali so ga jemali samega ali sočasno z alkoholom.

V kliničnih preskušanjih interakcij med zdravili niso opazili nobenih klinično pomembnih sprememb plazemske koncentracije desloratadina po večkratnem sočasnem odmerjanju s ketokonazolom ali eritromicinom.

Učinkovitosti zdravila Aeries sirup niso proučili v pediatričnih preskušanjih pri otrocih, mlajših od 12 let.

Pri odraslih in mladostnikih z alergijskim rinitisom zdravilo Aeries tablete učinkovito lajša simptome, kakor so kihanje, iztok iz nosa in srbenje, pa tudi srbenje oči, solzenje in vnetje očesne veznice ter srbenje ustnega neba. Aeries učinkovito obvladuje te simptome za čas 24 ur. Učinkovitosti zdravila Aeries tablete niso jasno dokazali v preskušanjih pri mladostnikih, starih od 12 do 17 let.

Poleg že uveljavljene klasifikacije, po kateri alergijski rinitis delimo na sezonski in celoletni alergijski rinitis, ga lahko na drug način, to je na podlagi trajanja simptomov, razvrščamo tudi na intermitentni alergijski rinitis in perzistentni alergijski rinitis. Intermitentni alergijski rinitis je opredeljen kot prisotnost simptomov manj kot 4 dni na teden ali manj kot 4 tedne, perzistentni alergijski rinitis pa kot prisotnost simptomov 4 dni ali več na teden in dlje kot 4 tedne.

Aeries tablete so učinkovito ublažile težave, povezane s sezonskim alergijskim rinitisom, kar je pokazal skupni rezultat vprašalnika o kakovosti življenja bolnikov z rinitisom in konjunktivitisom. Največje izboljšanje so ugotavljali v zvezi s praktičnimi problemi in pri dnevnih dejavnostih, ki jih sicer ovirajo simptomi te bolezni.

Kronično idiopatsko urtikarijo so proučevali kot klinični model za urtikarijska stanja, ker je osnovna patofiziologija pri vseh podobna, ne glede na etiologijo. Poleg tega je kronične bolnike lažje prospektivno vključevati v študije. Ker pa je vzročni dejavnik pri vseh urtikarijskih boleznih enak, to je sproščanje histamina, lahko upravičeno pričakujemo, da bi z uporabo desloratadina dosegli učinkovito lajšanje simptomov tudi pri drugih urtikarijskih stanjih razen kronične idiopatske urtikarije, saj je to priporočeno tudi v kliničnih smernicah.

V dveh s placebo kontroliranih šesttedenskih preskušanjih pri bolnikih s kronično idiopatsko urtikarijo je Aeries učinkovito blažil srbenje in zmanjšal velikost in število izpuščajev koprivnice že do konca prvega intervala odmerjanja. V vsakem preskušanju so učinki zdravila trajali ves čas 24-urnega intervala odmerjanja. Kot pri drugih preskušanjih uporabe antihistaminikov pri kronični

idiopatski urtikariji so iz raziskave izločili manjše število bolnikov, za katere je bilo ugotovljeno, da se ne odzivajo na antihistaminike. Pri 55 % bolnikov, zdravljenih z desloratadinom, so ugotavljali več kot 50 % izboljšanje srbenja, v primerjavi z 19 % bolnikov, zdravljenih s placebom. Zdravljenje z zdravilom Aerius je tudi bistveno zmanjšalo motnje spanja in dnevnih dejavnosti, kar so ugotavljali na podlagi meritev s štiritočkovno lestvico za oceno teh spremenljivk.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Pri odraslih in mladostnikih plazemsko koncentracijo desloratadina lahko zaznamo že v 30 minut po uporabi zdravila. Desloratadin se dobro absorbira, največjo koncentracijo pa doseže po približno 3 urah. Razpolovni čas v terminalni fazi je približno 27 ur. Stopnja kopičenja desloratadina je v skladu z razpolovnim časom zdravila (približno 27 ur) in pogostnostjo odmerjanja – enkrat na dan. Biološka uporabnost desloratadina je sorazmerna odmerku v razponu od 5 mg do 20 mg.

V vrsti farmakokinetičnih in kliničnih preskušanj je 6 % preiskovancev doseglo večje koncentracije desloratadina. Prevalenca tega fenotipa slabega presnavljanja je bila podobna pri odraslih (6 %) in pri pediatričnih bolnikih, starih od 2 do 11 let (6 %), in večja pri bolnikih črne rase (18 % odrasli, 16 % pediatrični bolniki) kot pri belcih (2 % odrasli, 3 % pediatrični bolniki) v obeh populacijah.

V farmakokinetični študiji uporabe večih odmerkov, opravljeni s formulacijo tablet pri zdravih odraslih preiskovancih, so pri štirih ugotovili, da slabo presnavljajo desloratadin. Ti preiskovanci so imeli koncentracijo C_{max} približno 3-krat večjo po približno 7 urah, razpolovna doba končne faze pa je bila približno 89 ur.

Podobne farmakokinetične parametre so opazili tudi v farmakokinetični študiji uporabe večih odmerkov, opravljeni s formulacijo sirupa pri pediatričnih bolnikih z diagnozo alergijskega rinitisa, starih od 2 do 11 let, ki slabo presnavljajo zdravilo. Izpostavljenost (AUC) desloratadinu je bila približno 6-krat večja, vrednost C_{max} pa je bila približno 3 do 4-krat večja po 3 do 6 urah, pri čemer je bila razpolovna doba končne faze približno 120 ur. Izpostavljenost je bila enaka pri odraslih in pri pediatričnih bolnikih, ki slabo presnavljajo zdravilo, zdravljenih z odmerki, ustreznimi glede na starost bolnika. Skupni profil varnosti pri teh preiskovancih se ni razlikoval od profila za splošno populacijo. Učinkov zdravila desloratadin pri bolnikih, mlajših od 2 let, ki slabo presnavljajo zdravilo, niso raziskovali.

Desloratadin se zmerno (83-87 %) veže na plazemske beljakovine. Ni znakov klinično pomembnega kopičenja učinkovine v telesu pri odraslih in mladostnikih po odmerjanju 5 do 20 mg enkrat na dan v času 14 dni.

V navzkrižnih študijah primerjave enkratnega odmerka desloratadina so ugotavljali, da sta obe formulaciji, sirup in tablete, bioekvivalentni. Ker vsebuje zdravilo Aerius peroralna raztopina isto koncentracijo desloratadina, ni bila potrebna študija bioekvivalentnosti. Pričakujemo namreč lahko, da je peroralna raztopina enakovredna sirupu in tabletam.

V ločenih študijah uporabe enkratnega odmerka desloratadina v priporočenih odmerkih so bile vrednosti AUC in C_{max} desloratadina pri mladostnikih in otrocih podobne tistim pri odraslih, ki so prejeli 5 mg odmerka sirupa z desloratadinom.

Encima, ki je odgovoren za presnovo desloratadina, še niso določili, zato ni mogoče v celoti izključiti nekaterih interakcij desloratadina z drugimi zdravili. Desloratadin ne inhibira encima CYP3A4 *in vivo*, *in vitro* študije pa so pokazale, da zdravilo tudi ne inhibira encima CYP2D6 in da ni ne substrat ne inhibitor P-glikoproteina.

V raziskavi uporabe enkratnega 7,5 mg odmerka desloratadina niso ugotavljali nobenega vpliva hrane (zajtrk z veliko vsebnostjo maščob in z veliko kalorijami) na porazdelitev desloratadina v telesu. V drugi študiji so ugotavljali, da tudi sok grenivke ne vpliva na porazdelitev desloratadina.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Desloratadin je primarni aktivni presnovek loratadina. Predklinične raziskave z desloratadinom in loratadinom so pokazale, da ni kakovostnih ali količinskih razlik med profiloma toksičnosti desloratadina in loratadina pri primerljivi ravni izpostavljenosti desloratadinu.

Predklinični podatki o desloratadinu na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti in vpliva na sposobnost razmnoževanja ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Odsotnost kancerogenih učinkov so pokazali v raziskavah z desloratadinom in loratadinom.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

sorbitol,
propilenglikol,
sukraloza E 955,
hipromeloza 2910,
natrijev citrat dihidrat,
naravna in umetna aroma (žvečilni gumi),
brezvodna citronska kislina,
dinatrijev edetat,
prečiščena voda

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Ne zamrzujte. Shranjujte v originalni ovojnini.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Zdravilo Aeries peroralna raztopina je na voljo v rjavih stekleničkah iz stekla tipa III velikosti 30, 50, 60, 100, 120, 150, 225 ali 300 ml. Stekleničke so zaprte s plastično zaporko, varno za otroke (C/R) z navojem, z večplastno oblogo s polietilenom na vrhu. Pri vseh pakiranjih razen pri 150 ml steklenički je priložena merilna žlička z oznakama za 2,5 ml in 5 ml odmerek, pri 150 ml pakiranju pa je priložena merilna žlička ali odmerna brizga za peroralno dajanje z oznakama za 2,5 ml in 5 ml odmerek.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

SP Europe
Rue de Stalle 73
B-1180 Bruxelles
Belgija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/00/160/061-069

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum pridobitve dovoljenja: 15. januar 2001
Datum zadnjega podaljšanja dovoljenja: 15. januar 2006

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila (EMA)
<http://www.emea.europa.eu/>.

Formatted: Portuguese
(Portugal)