

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. Naziv gotovog lijeka

ESCONTRAL 0,5 mg/ml oralna otopina

2. Kvalitativni i kvantitativni sastav

1 ml oralne otopine sadrži 0,5 mg desloratadina.
Za popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. Farmaceutski oblik

Oralna otopina.
Bezbojna, bistra tekućina.

4. Klinički podaci

4.1. Terapijske indikacije

Desloratadin je indiciran za ublažavanje simptoma:

- alergijskog rinitisa (vidi dio 5.1),
- urtikarije (vidi dio 5.1).

4.2. Doziranje i način primjene

Desloratadin se uzima neovisno o obroku, za ublažavanje simptoma alergijskog rinitisa (uključujući intermitentni i perzistentni rinitis) i urtikarije (vidi dio 5.1).

Liječnik koji propisuje lijek mora uzeti u obzir da većina rinitisa koji se javljaju u djece do 2 godine starosti je infektivnog porijekla (vidi dio 4.4), a ne postoje podaci koji bi opravdali primjenu ovog lijeka u liječenju rinitisa infektivnog porijekla.

Djeca od 1-5 godina

2,5 ml (1,25 mg) (1/2 žličice od 5 ml) oralne otopine jedanput dnevno.

Djeca od 6-11 godina

5 ml (2,50 mg) (1 žličica od 5 ml) oralne otopine jedanput dnevno.

Odrasli i adolescenti (djeca preko 12 godina)

10 ml (5 mg) (2 žličice od 5 ml) oralne otopine jedanput dnevno.

Podaci iz kliničkih ispitivanja o djelotvornosti primjene desloratadina u adolescenata u dobi od 12 – 17 godina starosti su ograničeni (vidi dio 4.8 i 5.1).

Ovisno o tome o kojem se obliku alergijskog rinitisa radi ovisi i duljina liječenja Escontral oralnom otopinom. Također, duljina liječenja urtikarije razlikuje se od bolesnika do bolesnika.

Intermitentni alergijski rinitis (simptomi su prisutni manje od 4 dana u tjednu ili manje od 4 tjedna) se liječi prema anamnezi bolesnika, a liječenje se može obustaviti nakon prestanka simptoma te opet započeti pri ponovnom pojavljivanju simptoma.

U slučaju perzistentnog alergijskog rinitisa (simptomi su prisutni 4 ili više dana tjedno ili više od 4 tjedna) liječenje može biti kontinuirano tijekom cijelog perioda izloženosti bolesnika alergenu.

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar, bilo koju pomoćnu tvar ili loratadin.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Djelotvornost i sigurnost primjene desloratadin oralne otopine nije utvrđena u djece mlađe od 1 godine.

U djece mlađe od 2 godine, teško je razlikovati alergijski rinitis od drugih oblika rinitisa. Odsutnost infekcije u gornjem respiratornom sustavu ili strukturalne anomalije, kao i ukupnu anamnezu, fizikalni pregled te odgovarajuće laboratorijske i kožne testove potrebno je uzeti u obzir pri postavljanju dijagnoze.

Otpribliže 6% odraslih i djece u dobi od 2 – 11 godina su fenotipski spori metabolizatori desloratadina te su izloženi višoj koncentraciji lijeka (vidi dio 5.2). Sigurnost primjene desloratadina u djece u dobi od 2 – 11 godina koja su spori metabolizatori jednaka je kao u djece koja normalno metaboliziraju lijek. Nije ispitivan učinak desloratadina u djece mlađe od 2 godine koja su spori metabolizatori.

U slučaju teške renalne insuficijencije, desloratadin se mora primjenjivati s oprezom (vidi dio 5.2).

Ovaj lijek sadrži sorbitol. Stoga, bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja fruktoze ne bi trebali uzimati ovaj lijek.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

U provedenim kliničkim ispitivanjima nisu zabilježene klinički značajne interakcije pri istodobnoj primjeni desloratadina i eritromicina ili ketokonazola (vidi dio 5.1).

U kliničko-farmakološkom ispitivanju, uzimanje desloratadina istodobno s alkoholom nije pojačalo učinak alkohola na psihomotoričke sposobnosti (vidi dio 5.1).

4.6. Trudnoća i dojenje

Trudnoća

U ispitivanjima na životinjama, desloratadin nije pokazao teratogeni učinak. Sigurnost primjene lijeka tijekom trudnoće nije utvrđena. Stoga se ne preporučuje uporaba desloratadina tijekom trudnoće.

Dojenje

Desloratadin se izlučuje u majčino mlijeko pa se uporaba desloratadina za vrijeme dojenja ne preporučuje.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima

U kliničkim ispitivanjima procjene sposobnosti upravljanja vozilima, nije uočena smanjena sposobnost upravljanja vozilima u bolesnika koji su primali desloratadin. Međutim, bolesnike je potrebno obavijestiti da vrlo rijetko neke osobe mogu osjetiti pospanost, koja može utjecati na njihovu sposobnost upravljanja motornim vozilima ili rada na strojevima.

4.8. Nuspojave

U kliničkim ispitivanjima na pedijatrijskoj populaciji, desloratadin oralna otopina bila je primijenjena u 246 djece u dobi od 6 mjeseci do 11 godina. Ukupna učestalost nuspojava u djece u dobi od 2 – 11 godina bila je slična u grupi koja je uzimala desloratadin u odnosu na grupu koja je uzimala placebo. U dojenčadi i male djece u dobi od 6 – 23 mjeseca najčešće zabilježene nuspojave u odnosu na grupu koja je uzimala placebo bile su dijareja (3,7%), vrućica (2,3%) te nesanica (2,3%). U dodatnom ispitivanju provedenom na djeci u dobi od 6 – 11 godina kod primjene jednokratne doze od 5 ml oralne otopine, odnosno 2,5 mg desloratadina, nisu bili zabilježeni štetni događaji.

U kliničkim ispitivanjima u različitim indikacijama uključujući alergijski rinitis i kroničnu idiopatsku urtikariju, pri preporučenoj dozi od 5 mg dnevno, nuspojave su prijavljene u 3% više ispitanika koji su primili lijek nego u onih koji su primali placebo.

Najčešći štetni događaji u ispitanika koji su uzimali desloratadin bili su slabost (1,2%), suha usta (0,8%) i glavobolja (0,6%).

Navedene su nuspojave zabilježene nakon stavljanja lijeka u promet. Nuspojave su razvrstane po organskim sustavima i učestalosti. Učestalost i klasifikacija nuspojava temelje se na sljedećim vrijednostima: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Psihijatrijski poremećaji

Vrlo rijetko: halucinacije.

Poremećaji živčanog sustava

Vrlo rijetko: omaglica, somnolencija, nesanica, psihomotorička hiperaktivnost, napadaji.

Srčani poremećaji

Vrlo rijetko: tahikardija, palpitacije.

Poremećaji probavnog sustava

Vrlo rijetko: abdominalna bol, mučnina, povraćanje, dispepsija, dijareja.

Poremećaji jetre i žuči

Vrlo rijetko: povišene vrijednosti jetrenih enzima, povišen bilirubin, hepatitis.

Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva

Vrlo rijetko: mialgija.

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Vrlo rijetko: reakcije preosjetljivosti (poput anafilaksije, angioedema, dispneje, pruritusa, osipa i urtikarije).

4.9. Preoziranje

U slučaju preoziranja, primijenite standardne mjere za uklanjanje neapsorbirane djelatne tvari. Preporučuje se simptomatsko i potporno liječenje.

U kliničkim ispitivanjima s višestrukim dozama, uz primijenjene doze do ukupno 45 mg desloratadina (devet puta veće doze od kliničkih), nisu primijećeni klinički značajni učinci. Desloratadin se ne uklanja hemodijalizom; nije poznato može li se ukloniti peritonealnom dijalizom.

5. Farmakološka svojstva

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antihistaminik –H₁ antagonist, s ATK šifrom R06AX27.

Desloratadin je dugodjelujući antagonist histamina bez sedativnog učinka, sa selektivnim antagonističkim djelovanjem na periferne H₁ receptore. Nakon oralne primjene, desloratadin selektivno blokira periferne histaminske H₁ receptore budući da ne prodire u središnji živčani sustav.

U ispitivanjima *in vitro*, desloratadin je pokazao antialergijska svojstva. Ta su svojstva uključivala inhibiciju otpuštanja proinflamatornih citokina, kao što su IL-4, IL-6, IL-8 i IL-13 iz ljudskih mastocita i bazofila, kao i inhibiciju ekspresije adhezijske molekule P-selektin na stanicama endotela. Klinička značajnost tih pojava tek se mora utvrditi.

Djelotvornost desloratadin oralne otopine nije bila ispitivana u zasebnim ispitivanjima u pedijatrijskoj populaciji. Međutim, sigurnost primjene desloratadina u obliku sirupa, koji sadrži istu koncentraciju desloratadina kao i otopina, bila je dokazana u tri ispitivanja provedena na pedijatrijskoj populaciji. Djeca u dobi od 1 – 11 godina, u kojih je bila indicirana terapija antihistaminicima, dobila su dnevnu dozu desloratadina od 1,25 mg (djeca u dobi od 1 – 5 godina) ili 2,5 mg (djeca u dobi od 6 – 11 godina). Djeca su dobro podnosila terapiju što je potvrđeno i praćeno kliničko laboratorijskim pretragama, procjenom vitalnih znakova te nalazima intervala EKG, uključujući i QT interval. Kod primjene preporučenih doza, koncentracije desloratadina u plazmi (vidi dio 5.2) u djece bile su usporedive s onima u odrasloj populaciji. Budući da je tijek alergijskog rinitisa/kronične idiopatske urtikarije sličan, te je sličan profil desloratadina u odraslih i pedijatrijskih bolesnika, podaci o djelotvornosti lijeka u odraslih mogu se ekstrapolirati na pedijatrijsku populaciju.

U kliničkom ispitivanju s višekratnim dozama u odraslih i adolescenata, u kojem se primijenilo do ukupno 20 mg desloratadina dnevno tijekom 14 dana, nisu primijećeni klinički ili statistički značajni kardiovaskularni učinci. U kliničko-farmakološkom ispitivanju u odraslih i adolescenata, u kojem se desloratadin primjenjivao u dozi od 45 mg dnevno (devet puta većoj dozi od kliničke) tijekom 10 dana, nije primijećeno produljenje QT intervala.

Nisu primijećene klinički relevantne promjene u koncentraciji desloratadina u plazmi tijekom istraživanja interakcija višestrukih doza desloratadina s ketokonazolom i eritromicinom.

Desloratadin ne prodire lako u središnji živčani sustav. U kontroliranim kliničkim ispitivanjima, pri preporučenoj dozi od 5 mg dnevno, u odraslih i adolescenata, incidencija somnolencije nije bila pretjerano veća u odnosu na placebo. Desloratadin primijenjen u jednokratnoj dnevnoj dozi od 7,5 mg nije imao učinka na psihomotorne sposobnosti

ispitanika u kliničkim ispitivanjima. U ispitivanju učinka jednokratne doze desloratadina od 5 mg u odraslih, lijek nije utjecao na standardne parametre za procjenu sposobnosti upravljanja zrakoplovom, uključujući egzacerbaciju subjektivnog osjećaja pospanosti ili zadataka vezanih uz pilotiranje.

U kliničko-farmakološkim ispitivanjima, istodobna primjena desloratadina i alkohola nije pojačala negativan utjecaj alkohola na psihomotoričke sposobnosti ili pospanost. Nisu se pronašle značajne razlike u rezultatima psihomotornih testova između skupine ispitanika koja je dobivala desloratadin i one koja je dobivala placebo, bez obzira jesu li uz lijek uzimali još i alkohol.

Djelotvornost desloratadin sirupa nije bila ispitivana u ispitivanjima na pedijatrijskoj populaciji u djece mlađe od 12 godina.

U adolescenata i odraslih bolesnika s alergijskim rinitisom, desloratadin je bio učinkovit u ublažavanju simptoma kao što su kihanje, curenje i svrbež nosa, svrbež, suzenje i crvenilo očiju te svrbež nepca. Desloratadin je djelotvorno kontrolirao simptome tijekom 24 sata. Djelotvornost lijeka još nije jasno dokazana u bolesnika u dobi od 12-17 godina.

U dva klinička ispitivanja s placebo kontrolom u bolesnika s kroničnom idiopatskom urtikarijom koja su trajala 6 tjedana, desloratadin je učinkovito ublažavao pruritus i smanjivao veličinu i broj koprivnjača do kraja prvog intervala doziranja. U svakom pojedinom ispitivanju učinci su trajali tijekom 24 sata nakon primjene doze. Kao i u drugim ispitivanjima s antihistaminicima u kroničnoj idiopatskoj urtikariji, manji broj bolesnika koji nisu odgovarali na liječenje antihistaminicima bio je isključen iz ispitivanja. Poboljšanje simptoma pruritusa za više od 50% primijećeno je u 55% bolesnika liječenih desloratadinom, u usporedbi s 19% bolesnika liječenih placebo. Liječenje desloratadinom također je značajno smanjilo utjecaj simptoma alergije na spavanje i dnevne aktivnosti, što se mjerilo skalom od četiri stupnja.

Pored uobičajenih klasifikacija sezonskog i cjelogodišnjeg (višegodišnjeg) alergijskog rinitisa, on se dodatno može klasificirati kao intermitentni ili perzistentni alergijski rinitis prema duljini trajanja simptoma. Intermitentni alergijski rinitis se očituje simptomima koji traju manje od 4 dana u tjednu ili manje od 4 tjedna. Perzistentni alergijski rinitis se očituje simptomima koji traju više od 4 dana u tjednu ili duže od 4 tjedna.

Desloratadin je bio učinkovit u ublažavanju tegoba sezonskog alergijskog rinitisa (SAR), što se vidi iz rezultata upitnika o kakvoći života s rinokonjunktivitisom. Najveće poboljšanje uočeno je na području praktičnih problema i dnevnih aktivnosti u kojima su ispitanici inače bili ograničeni simptomima alergije.

Kronična idiopatska urtikarija odabrana je za klinički model ispitivanja urtikarijskih stanja, zbog sličnosti u patofiziologiji, bez obzira na etiologiju, a i zbog razloga što se bolesnici s kroničnim stanjima lakše nalaze i uključuju u ispitivanja.

Kako je oslobađanje histamina uzročni faktor u svim vrstama urtikarije, očekuje se da bi desloratadin mogao biti učinkovit u simptomatskom liječenju ne samo kronične idiopatske urtikarije već i drugih vrsti urtikarija, kako nalažu kliničke smjernice.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Koncentracija desloratadina u plazmi postaje mjerljiva 30 minuta nakon primjene lijeka u odraslih i adolescenata. Desloratadin se dobro apsorbira, a vršne koncentracije u plazmi se

postiću nakon približno 3 sata; poluvrijeme eliminacije desloratadina iznosi otprilike 27 sati. Stupanj akumulacije desloratadina bio je u skladu s njegovim poluvremenom eliminacije u plazmi (približno 27 sati) i primjenom jedanput dnevno. Bioraspoloživost desloratadina bila je proporcionalna dozi u rasponu doza od 5-20 mg.

U nizu farmakokinetičkih i kliničkih ispitivanja, u 6% ispitanika zabilježena je viša koncentracija desloratadina u plazmi. Prevalencija fenotipski sporih metabolizatora bila je usporediva u odrasloj populaciji (6%) s pedijatrijskom populacijom u dobi od 2 – 11 godina (6%), dok je veća u crne rase (18% odraslih, 16% djece) nego u bijele rase (2% odraslih, 3% djece) u obje populacije.

U farmakokinetičkom ispitivanju višekratnih doza koje su provedene s lijekom u obliku tableta na odrasloj zdravoj populaciji, utvrđeno je da su 4 ispitanika spori metabolizatori desloratadina. Ovi ispitanici su imali tri puta veću vršnu koncentraciju (C_{max}) nakon otprilike 7 sati od primjene s poluvremenom eliminacije od otprilike 89 sati.

Slični su farmakokinetički parametri zabilježeni u farmakokinetičkom ispitivanju višekratnih doza provedenom s lijekom u obliku sirupa na pedijatrijskoj populaciji za koje je bilo utvrđeno da su fenotipski spori metabolizatori. U studiju su bila uključena djeca u dobi od 2 – 11 godina kojoj je dijagnosticiran alergijski rinitis. Izloženost organizma (AUC) desloratadinu bila je oko 6 puta veća i C_{max} je bio oko 3 – 4 puta veći nakon 3 – 6 sati s poluvremenom eliminacije od otprilike 120 sati. Izloženost organizma desloratadinu u sporih metabolizatora je ista u odrasloj populaciji kao u pedijatrijskoj populaciji kod primjene doza koje su primjerene dobi. Profil neškodljivosti u tih ispitanika nije se razlikovao od opće populacije. Učinak desloratadina u sporih metabolizatora u dobi ispod 2 godine nije bio ispitivan.

Desloratadin se umjereno veže (83-87%) za proteine plazme. Nema dokaza da dolazi do klinički značajne akumulacije desloratadina nakon primjene lijeka jedanput dnevno u dozi od 5-20 mg tijekom 14 dana.

U odvojenim ispitivanjima jednokratnih doza, kod primjene preporučenih doza, pedijatrijski bolesnici su pokazali usporedive vrijednosti AUC i C_{max} s vrijednostima tih parametara u odraslih koji su uzimali 5 mg desloratadin sirupa.

Enzim odgovoran za metaboliziranje desloratadina još nije utvrđen te se stoga neke interakcije s drugim lijekovima ne mogu potpuno isključiti. Desloratadin ne inhibira CYP3A4 *in vivo*, a istraživanja *in vitro* pokazala su da lijek ne inhibira CYP2D6 te da nije ni supstrat niti inhibitor P-glikoproteina.

U ispitivanju s jednokratnom dozom desloratadina od 7,5 mg nije bilo utjecaja hrane (hrana bogata mastima, visokokaloričan doručak) na raspoloživost desloratadina.

U drugom ispitivanju, sok od grejpa također nije imao utjecaj na raspoloživost lijeka.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Desloratadin je primarni aktivni metabolit loratadina. Neklinička ispitivanja provedena s desloratadinom i loratadinom pokazala su da nema kvalitativnih ili kvantitativnih razlika u profilu toksičnosti desloratadina i loratadina, pri usporedivim razinama izloženosti organizma desloratadinu.

Neklinički podaci koji se temelje na konvencionalnim ispitivanjima farmakološke sigurnosti, toksičnosti ponovljene doze, genotoksičnosti te reproduktivne toksičnosti pokazuju da desloratadin ne nosi poseban rizik za ljude. U ispitivanjima provedenima s loratadinom dokazano je da lijek nema kancerogenog potencijala.

6. Farmaceutski podaci

6.1. Popis pomoćnih tvari

- propilenglikol
- citratna kiselina, bezvodna
- natrijev citrat
- voda, pročišćena
- sukraloza (E955)
- sorbitol, tekući, nekristalizirajući
- hipromeloza
- aroma tutti frutti, tekuća

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

2 godine.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u originalnom pakovanju.

6.5. Vrsta i sadržaj unutarnjeg pakovanja (spremnika)

60 ml oralne otopine u smeđoj staklenoj bočici sa sigurnosnim zatvaračem, s odmjernom žličicom.

120 ml oralne otopine u smeđoj staklenoj bočici sa sigurnosnim zatvaračem, s odmjernom žličicom.

6.6. Upute za uporabu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potječu od lijeka

/.

7. Naziv i adresa nositelja odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet

JADRAN-GALENSKI LABORATORIJ d.d., Svilno 20, 51000 Rijeka

8. Klasa rješenja o odobrenju za stavljanje gotovog lijeka u promet

UP/I-530-09/11-01/239

9. Datum prvog odobrenja za stavljanje u promet/obnove odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet

18. veljače 2013./-

10. Datum revizije Sažetka opisa svojstava lijeka

Siječanj 2014.