

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Desloratadin NET 0,5 mg/ml oral lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml oral lösning innehåller 0,5 mg desloratadin

Hjälpämne(n) med känd effekt

Sorbitol 150 mg/ml

Propylenglykol 100 mg/ml

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Oral lösning

Klar, färglös lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

För vuxna, ungdomar och barn över 1 år för lindring av symtom i samband med:

- allergisk rinit (se avsnitt 5.1)
- urtikaria (se avsnitt 5.1)

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna och ungdomar (12 år och äldre)

Rekommenderad dos är 10 ml (5 mg) oral lösning en gång dagligen.

Pediatrisk population

Förskrivaren ska vara medveten om att de flesta fall av rinit under 2 års ålder har infektiöst ursprung (se avsnitt 4.4) och att det saknas data som stöder behandling av infektiös rinit med desloratadin.

Barn från 1 till och med 5 år: 2,5 ml (1,25 mg) oral lösning en gång dagligen.

Barn från 6 till och med 11 år: 5 ml (2,5 mg) oral lösning en gång dagligen.

Säkerhet och effekt för barn under 1 år har inte fastställts.

Det finns begränsad erfarenhet av effekten av desloratadin från kliniska prövningar hos barn mellan 1 och 11 år och ungdomar mellan 12 och 17 år (se avsnitt 4.8 och 5.1).

Intermittent allergisk rinit (närvaro av symtom i mindre än 4 dagar per vecka eller i mindre än 4 veckor) ska behandlas i enlighet med bedömningen av patientens sjukdomshistoria och behandlingen kan avbrytas efter att symtom har upphört och återupptas när de återkommer.

Vid persisterande allergisk rinit (närvaro av symtom i 4 dagar eller mer per vecka och i mer än 4 veckor) kan kontinuerlig behandling rekommenderas till patienterna under de perioder de exponeras för allergen.

Administreringssätt

Oral användning.

Dosen kan tas med eller utan mat.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen, eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1 eller mot loratadin.

4.4 Varningar och försiktighet

Nedsatt njurfunktion

Vid allvarligt nedsatt njurfunktion ska desloratadin användas med försiktighet (se avsnitt 5.2).

Krampanfall

Desloratadin ska administreras med försiktighet hos patienter med medicinsk eller familjär historia av krampanfall, främst hos yngre barn (se avsnitt 4.8), eftersom de är mer benägna att utveckla nya krampanfall vid behandling med desloratadin. Hälso- och sjukvårdspersonal kan överväga att avbryta desloratadin hos patienter som upplever ett krampanfall under behandling.

Pediatrik population

Hos barn under 2 år är diagnosen allergisk rinit speciellt svår att skilja från andra former av rinit. Frånvaro av övre luftvägsinfektion eller strukturella abnormiteter såväl som patienthistoria, fysisk undersökning och lämpliga laboratorie- och hudtester ska övervägas.

Ca 6 % av vuxna och barn 2 till 11 år är fenotypiskt långsamma metaboliserare av desloratadin och uppvisar en hög exponering (se avsnitt 5.2). Säkerheten av desloratadin hos barn 2 till 11 år med långsam metabolism är samma som hos barn med normal metabolism. Effekten av desloratadin hos barn < 2 år med långsam metabolism har inte studerats.

Detta läkemedel innehåller 100 mg propylenglykol per ml.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium ml, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

Detta läkemedel innehåller 150 mg sorbitol per ml. Patienter med hereditär fruktosintolerans bör inte använda detta läkemedel. Additiv effekt av samtidigt administrerade läkemedel som innehåller sorbitol (eller fruktos) och födointag av sorbitol (eller fruktos) ska beaktas. Innehåll av sorbitol i läkemedel för oralt bruk kan påverka biotillgängligheten av andra läkemedel för oralt bruk som administreras samtidigt.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Några kliniskt betydelsefulla interaktioner har inte observerats i kliniska prövningar med desloratadintabletter när erytromycin eller ketokonazol gavs samtidigt (se avsnitt 5.1).

Pediatrik population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

I en klinisk farmakologistudie ökade inte de negativa effekterna av alkohol på prestationsförmågan då desloratadintabletter gavs tillsammans med alkohol (se avsnitt 5.1). Dock, har fall av alkoholintolerans och alkoholförgiftning rapporterats vid användning efter marknadsintroduktionen. Därför rekommenderas försiktighet vid samtidigt intag med alkohol.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

En stor mängd data från gravida kvinnor (mer än 1 000 graviditeter) tyder inte på risk för missbildningstoxicitet och inte heller på foster/neonatal toxicitet av desloratadin. Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Som försiktighetsåtgärd bör man undvika användning av desloratadin under graviditet.

Amning

Desloratadin har identifierats hos ammade nyfödda/spädbarn till kvinnor som behandlats. Effekten av desloratadin på nyfödda/spädbarn är inte känd. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med desloratadin efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Det finns inga fertilitetsdata för män och kvinnor.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Desloratadin Net har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner baserat på kliniska prövningar. Patienterna bör informeras om att de flesta personer inte känner sig dåsiga. Eftersom det förekommer individuella skillnader i reaktion för alla läkemedel, bör patienterna trots det rekommenderas att inte utföra aktiviteter som kräver skärpt uppmärksamhet, såsom att framföra fordon eller använda maskiner, tills de vet hur de reagerar på läkemedlet.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Pediatrisk population

I kliniska studier på barn gavs desloratadin som beredningsformen sirap till totalt 246 barn i åldrarna 6 månader till 11 år. Den sammanlagda förekomsten av biverkningar hos barn 2 till 11 år var lika i grupperna med desloratadin och placebo. Hos spädbarn och mindre barn 6 till 23 månader var de mest frekvent rapporterade biverkningarna utöver placebo diarré (3,7 %), feber (2,3 %) och sömnlöshet (2,3 %). I en ytterligare studie sågs inga biverkningar hos patienter mellan 6 och 11 år efter en enstaka 2,5 mg dos desloratadin oral lösning.

I en klinisk prövning med 578 ungdomar, mellan 12 och 17 år, var huvudvärk den vanligaste biverkningen; den förekom hos 5,9 % av de patienter som behandlades med desloratadin och hos 6,9 % av de patienter som fick placebo.

Vuxna och ungdomar

Vid den rekommenderade dosen i kliniska prövningar som omfattade vuxna och ungdomar vid en rad olika indikationer inklusive allergisk rinit och kronisk idiopatisk urtikaria rapporterades biverkningar med desloratadin hos 3 % fler patienter än vid placebobehandling. Av de biverkningar som rapporterats utöver placebo var trötthet (1,2 %), muntorrhet (0,8 %) och huvudvärk (0,6 %) vanligast.

Frekvensen av biverkningar från kliniska prövningar som rapporterats utöver placebo och andra biverkningar som rapporterats efter marknadsintroduktionen redovisas i nedanstående tabell.

De rapporterade biverkningsfrekvenserna baseras på följande kategorier:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$)

Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$)

Sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$)

Mycket sällsynta ($< 1/10\,000$)

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystem	Frekvens	Rapporterade biverkningar
Metabolism och nutrition	Ingen känd frekvens	Ökad aptit
Psykiska störningar	Mycket sällsynta	Hallucinationer
	Ingen känd frekvens	Avvikande beteende, aggression
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Huvudvärk Insomnia (barn under 2 år)
	Mycket sällsynta	Yrsel, somnolens, insomnia, psykomotorisk hyperaktivitet, kramper
Hjärtat	Mycket sällsynta	Takykardi, palpitationer
	Ingen känd frekvens	QT-förlängning
Magtarmkanalen	Vanliga	Muntorrhet Diarré (barn under 2 år)
	Mycket sällsynta	Buksmärtor, illamående, kräkningar, dyspepsi, diarré
Lever och gallvägar	Mycket sällsynta	Förhöjda leverenzymmer, förhöjt bilirubin, hepatit
	Ingen känd frekvens	Ikterus
Hud och subkutan vävnad	Ingen känd frekvens	Fotosensitivitet
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mycket sällsynta	Myalgi
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga	Trötthet Feber (barn under 2 år)
	Mycket sällsynta	Överkänslighetsreaktioner (såsom anafylaxi, angioödem, dyspné, pruritus, hudutslag och urtikaria)
	Ingen känd frekvens	Asteni
Undersökningar	Ingen känd frekvens	Viktökning

Pediatrisk population

Andra biverkningar rapporterades efter marknadsintroduktionen hos pediatrika patienter med ingen känd frekvens omfattar QT-förlängning, arytm, bradykardi, avvikande beteende och aggression.

En retrospektiv observationsstudie för att utvärdera säkerhet indikerade en ökad incidens av nydebuterade krampanfall hos patienter 0 till 19 år när de fick desloratadin jämfört med perioder utan att få desloratadin. Bland barn 0-4 år var den justerade absoluta ökningen 37,5 (95 % konfidensintervall (KI) 10,5-64,5) per 100 000 personår med en bakgrundsfrekvens av nydebuterade krampanfall på 80,3 per 100 000 personår. Bland patienter 5-19 år var den justerade absoluta ökningen 11,3 (95 % KI 2,3-20,2) per 100 000 personår med en bakgrundsfrekvens på 36,4 per 100 000 personår. (Se avsnitt 4.4.)

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Biverkningsprofilen i samband med överdosering, som setts efter marknadsintroduktionen, liknar den som ses vid terapeutiska doser, men omfattningen av effekterna kan vara större.

Behandling

Vid överdosering ska gängse metoder för att avlägsna oabsorberad aktiv substans övervägas. Symtomatisk och understödande behandling rekommenderas.

Desloratadin elimineras inte genom hemodialys. Det är inte känt om det elimineras genom peritoneal dialys.

Symtom

Baserat på en klinisk flerdosstudie med vuxna och ungdomar, i vilken 45 mg desloratadin gavs (nio gånger den kliniska dosen), sågs inga kliniskt relevanta effekter.

Pediatrik population

Biverkningsprofilen i samband med överdosering, som setts efter marknadsintroduktionen, liknar den som ses vid terapeutiska doser, men omfattningen av effekterna kan vara större.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: antihistamin – H1 antagonist; ATC-kod: R06A X27

Verkningsmekanism

Desloratadin är en icke-sederande, långtidsverkande histaminantagonist med selektiv perifer H1-receptorantagonistaktivitet. Efter oral administrering blockerar desloratadin selektivt perifera histamin H1-receptorer då substansen hindras att gå över till centrala nervsystemet.

Desloratadin har visat sig ha antiallergiska egenskaper i in vitro studier. Dessa omfattar hämning av frisättning av proinflammatoriska cytokiner såsom IL-4, IL-6, IL-8 och IL-13 från humana mastceller/basofiler, liksom hämning av uttryck av adhesionsmolekylen P-selektin på endotelceller. Den kliniska betydelsen av dessa iakttagelser har ännu inte bekräftats.

Klinisk effekt och säkerhet

Pediatrik population

Effekten av desloratadin oral lösning har inte undersökts i särskilda studier på barn. Säkerheten hos desloratadin i beredningsformen sirap, som innehåller samma koncentration av desloratadin som den orala lösningen, har emellertid visats i tre barnstudier. Barn i åldern 1-11 år för vilka antihistaminbehandling ansågs lämplig erhölet en daglig desloratadindos på 1,25 mg (1 till och med 5 år) eller 2,5 mg (6 till och med 11 år). Behandlingen tolererades väl vilket visades med hjälp av kliniska laborietester, vitala tecken och EKG-intervalldata inklusive QTc. När desloratadin gavs i rekommenderad dos var plasmakoncentrationerna (se avsnitt 5.2) jämförbara i pediatrika och vuxna

populationer. Eftersom förloppet för allergisk rinit/kronisk idiopatisk urtikaria och desloratadins profil är snarlika hos vuxna och barn kan därför effektdata för desloratadin extrapoleras till den pediatrika populationen.

Effekten av desloratadinsirap har inte undersökts i prövningar på barn yngre än 12 år.

Vuxna och ungdomar

I en klinisk prövning med upprepad dosering till vuxna och ungdomar, där upp till 20 mg desloratadin gavs dagligen i 14 dagar, sågs inga kliniskt betydelsefulla kardiovaskulära effekter. I en klinisk prövning hos vuxna och ungdomar, där desloratadin gavs till vuxna i en dos på 45 mg dagligen (9 gånger den kliniska dosen) i tio dagar, sågs ingen förlängning av QTc-intervallet.

Desloratadin penetrerar med svårighet det centrala nervsystemet. I kontrollerade kliniska prövningar vid den rekommenderade dosen 5 mg dagligen till vuxna och ungdomar förekom ingen ökad incidens av somnolens jämfört med placebo. När desloratadintabletter gavs som en enstaka daglig dos på 7,5 mg till vuxna och ungdomar påverkades inte den psykomotoriska funktionen i kliniska prövningar. I en singeldosstudie utförd på vuxna påverkade inte 5 mg desloratadin resultaten av standardtester för prestationsförmåga vid flygning, i vilka ingick uppgifter relaterade till flygning samt subjektiv sömnhet.

I kliniska farmakologistudier på vuxna ökade inte samtidigt intag av alkohol den alkoholinducerade försämringen av prestationsförmågan eller ökningen av sömnheten. Inga signifikanta skillnader fanns i de psykomotoriska testresultaten mellan desloratadin- och placebogrupperna, oavsett om de givits ensamma eller tillsammans med alkohol.

Inga kliniskt relevanta förändringar av desloratadins plasmakoncentrationer observerades i interaktionsstudier med upprepad dosering av ketokonazol och erytromycin.

Hos vuxna patienter och ungdomar med allergisk rinit lindrade desloratadintabletter effektivt symtom såsom nysningar, rinnande och kliande näsa liksom kliande, rinnande och röda ögon och gomklåda. Desloratadin kontrollerade effektivt symtomen i 24 timmar. Effekten av desloratadintabletter har inte tydligt visats i prövningar på ungdomar mellan 12 och 17 år.

Förutom de vedertagna klassificeringarna av säsons- och helårsrinit, kan allergisk rinit även klassificeras som intermittent allergisk rinit och persisterande allergisk rinit beroende på symtomens varaktighet. Intermittent allergisk rinit definieras som närvaro av symtom i mindre än 4 dagar per vecka eller i mindre än 4 veckor. Persisterande allergisk rinit definieras som närvaro av symtom i 4 dagar eller mer per vecka och i mer än 4 veckor.

Desloratadintabletter lindrade effektivt symtomen från säsongsbunden allergisk rinit vilket framkommer av den totala skattningen i ett livskvalitetsformulär vid rinokonjunktivit. Den största förbättringen såg man beträffande ”praktiska problem” och ”dagliga aktiviteter” som begränsats av symtom.

Kronisk idiopatisk urtikaria studerades som en klinisk modell för urtikariella tillstånd, eftersom den underliggande patofysiologin är likartad, oavsett etiologi och eftersom kroniska patienter lättare kan rekryteras prospektivt. Eftersom histaminfrisättning är en bakomliggande orsak vid alla urtikariella sjukdomar, förväntas desloratadin ge effektiv symtomlindring vid andra urtikariella tillstånd, utöver kronisk idiopatisk urtikaria, såsom anges i kliniska riktlinjer.

I två placebokontrollerade sexveckorsstudier på patienter med kronisk idiopatisk urtikaria minskade desloratadin effektivt pruritus och nässelutslagens storlek och antal vid slutet av första doseringsintervallet. I båda studierna bibehölls effekten under det 24 timmar långa doseringsintervallet. Som i andra studier med antihistaminer vid kronisk idiopatisk urtikaria exkluderades det fåtal patienter som inte svarade på antihistaminer. En mer än 50 % förbättring av

pruritus observerades hos 55 % av patienterna behandlade med desloratadin jämfört med 19 % av de placebobebehandlade patienterna.

Behandling med desloratadin minskade också signifikant påverkan på sömn och den dagliga funktionen mätt enligt en fyrgradig skala för utvärdering av dessa variabler.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Plasmanivåer av desloratadin kan uppmätas inom 30 minuter efter dosering hos vuxna och ungdomar. Desloratadin absorberas väl och maximal koncentration uppnås efter cirka 3 timmar; halveringstiden i den terminala fasen är cirka 27 timmar. Graden av ackumulering av desloratadin överensstämde med dess halveringstid (cirka 27 timmar) och en dosering om en gång dagligen. Biotillgängligheten för desloratadin var proportionell mot dosen i intervallet 5 mg till 20 mg.

I en serie farmakokinetiska och kliniska studier uppnådde 6 % av individerna högre koncentration av desloratadin. Prevalensen av denna fenotyp med långsam metabolisering var jämförbar för vuxna (6 %) och barn 2 till 11 år (6 %) och högre för svarta (18 % vuxna, 16 % barn) än för kaukasier (2 % vuxna, 3 % barn) i båda populationerna.

I en farmakokinetisk flerdosstudie utförd med desloratadintabletter, genomförd på friska vuxna individer fann man att fyra individer hade långsam metabolisering av desloratadin. Dessa individers C_{max}-koncentration var ungefär 3 gånger högre efter cirka 7 timmar med en halveringstid i den terminala fasen på cirka 89 timmar.

Jämförbara farmakokinetiska parametrar observerades i en flerdos farmakokinetisk studie utförd med desloratadinsirap hos barn 2 till 11 år med långsam metabolism som diagnostiserats med allergisk rinit.

Exponeringen (AUC) av desloratadin var ungefär 6 gånger högre och C_{max} ungefär 3 till 4 gånger högre vid 3-6 timmar med en halveringstid i den terminala fasen av cirka 120 timmar. Exponeringen var densamma hos vuxna respektive barn med långsam metabolism när de behandlades med doser i enlighet med deras ålder. Den sammanlagda säkerhetsprofilen hos dessa individer skiljde sig inte från den allmänna populationen. Effekten av desloratadin hos barn < 2 år med långsam metabolism har inte studerats.

I separata singeldosstudier vid rekommenderade doser hade pediatrika patienter AUC och C_{max}-värden för desloratadin jämförbara med de hos vuxna som erhöll 5 mg desloratadin sirap.

Distribution

Desloratadin binds måttligt (83 % - 87 %) till plasmaproteiner. Det saknas bevis för kliniskt signifikant ackumulering av aktiv substans efter dosering en gång dagligen av desloratadin (5 mg till 20 mg) i 14 dagar till vuxna och ungdomar.

I en cross-over singeldosstudie med desloratadin befanns tabletterna och sirapen bioekvivalenta. Eftersom den orala lösningen innehåller samma koncentration av desloratadin krävdes ingen bioekvivalensstudie och den förväntas vara ekvivalent med sirap och tabletter.

Metabolism

Det enzym som svarar för metabolismen av desloratadin har ännu inte identifierats och därför kan interaktioner med andra läkemedel inte helt uteslutas. Desloratadin hämmar inte CYP3A4 in vivo och studier in vitro har visat att läkemedlet inte hämmar CYP2D6 och inte heller är ett substrat för eller en hämmare av P-glykoprotein.

Eliminering

I en singeldosstudie med 7,5 mg desloratadin påverkades inte fördelningen av desloratadin efter födointag (fettrik, kaloririk frukost). I en annan studie hade grapefruktjuice ingen påverkan på fördelningen av desloratadin.

Patienter med nedsatt njurfunktion

Farmakokinetiken för desloratadin hos patienter med kronisk nedsatt njurfunktion jämfördes med den hos friska försökspersoner i en singeldosstudie och en studie med upprepad dosering. I singeldosstudien var exponeringen av desloratadin cirka 2 gånger högre hos individer med mild till måttlig nedsatt njurfunktion respektive cirka 2,5 gånger högre hos individer med allvarligt nedsatt njurfunktion, jämfört med den hos friska individer. I studien med upprepad dosering, uppnåddes steady state efter dag 11. Hos friska individer var exponeringen för desloratadin cirka 1,5 gånger högre hos individer med mild till måttlig nedsatt njurfunktion och cirka 2,5 gånger högre hos individer med allvarligt nedsatt njurfunktion. I båda studierna var förändringar i exponering (AUC och C_{max}) av desloratadin och 3-hydroxydesloratadin inte kliniskt relevant.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Desloratadin är den huvudsakliga aktiva metaboliten av loratadin. Prekliniska studier utförda med desloratadin och loratadin visade att det inte föreligger några kvalitativa eller kvantitativa skillnader i den toxikologiska profilen för desloratadin och loratadin vid jämförbara exponeringsnivåer med desloratadin.

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, karcinogenitet, reproduktionseffekter och effekter på utveckling visade inte några särskilda risker för människa. Avsaknad av karcinogenitet har visats i studier som utförts med desloratadin och loratadin.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Sorbitol (E 420)
Propylenglykol (E 1520)
Sukralos (E 955)
Hypromellos
Natriumcitratdihydrat
Smakämne (bubbelgum)
Citronsyra (vattenfri) (E 330)
Dinatriumedetat
Renat vatten

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i högst 25°C. Förvara flaskan i ytterkartongen. Ljuskänslig.”

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Brun flaska (PET) med barnskyddande skruvlock (polyeten). Doseringssked (polystyren) med 2,5 ml och 5 ml gradering medföljer.

Förpackningsstorlekar: 30, 50, 60, 100, 120, 150, 225 och 300 ml.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Evolan Pharma AB
Box 120
182 12 Danderyd

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

62640

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2022-10-10

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2023-11-15