

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Caredin 5 mg suussa hajoavat tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi suussa hajoava tabletti sisältää 5 mg desloratadiinia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi suussa hajoava tabletti sisältää 3 mg aspartaamia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, suussa hajoava.

Tiilenpunainen, pyöreä, litteä, viistoreunainen tabletti, johon on kaiverrettu ”5” ja jonka mitat ovat 8,1 mm x 3,2 mm.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Caredin on tarkoitettu aikuisille ja vähintään 12-vuotiaille nuorille oireiden lievittämiseen

- allergisessa nuhassa (ks. kohta 5.1)
- urtikariassa (ks. kohta 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset ja nuoret (vähintään 12-vuotiaat):

Suositeltu Caredin-annos on yksi 5 mg:n suussa hajoava tabletti, joka laitetaan suuhun kerran päivässä.

Jaksottaisessa allergisessa nuhassa (oireita esiintyy harvemmin kuin 4 päivänä viikossa tai lyhyemmän aikaa kuin 4 viikkoa) hoidon kesto arvioidaan potilaan sairaushistorian mukaan. Hoito voidaan lopettaa, kun oireet ovat hävinneet ja aloittaa uudelleen oireiden palatessa.

Jatkuvassa allergisessa nuhassa (oireita 4 päivänä viikossa tai useammin ja kauemmin kuin 4 viikon ajan) potilaalle voidaan ehdottaa jatkuvaa hoitoa allergeenialtistusjaksojen aikana.

Pediatriset potilaat

Caredin 5 mg suussa hajoavien tablettien turvallisuutta ja tehoa alle 12 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu.

Desloratadiinin kliinisestä tehosta 12–17-vuotiaiden nuorten hoidossa on vain rajoitetusti tutkimuskokemusta (ks. kohdat 4.8 ja 5.2).

Antotapa

Suun kautta.

Annos voidaan ottaa joko aterian yhteydessä tai ilman ateriaa.

Läpipainopakkaus vedetään varovasti auki juuri ennen käyttöä, ja tabletti otetaan ulos painamatta, jotta se ei rikkoudu. Suussa hajoava tabletti laitetaan suuhun, jossa se hajoaa välittömästi. Annoksen nielemiseen ei tarvita vettä tai muita nesteitä. Tabletti otetaan heti läpipainopakkauksen avaamisen jälkeen.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, kohdassa 6.1 mainituille apuaineille tai loratadiinille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Varovaisuutta tulee noudattaa käytettäessä Caredin-valmistetta vaikean munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä (ks. kohta 5.2).

Desloratadiinia on annettava varoen potilaille, joilla itsellään tai joiden suvussa on aiemmin ilmennyt kouristuskohtauksia, ja etenkin pienille lapsille (ks. kohta 4.8), sillä heille ilmaantuu herkemmin uusia kouristuskohtauksia desloratadiinihoidon aikana. Lääkäri voi harkita desloratadiinihoidon keskeyttämistä, jos potilaalla ilmenee hoidon aikana kouristuskohtaus.

Tämä valmiste sisältää aspartaamia. Voi olla haitallinen henkilöille, joilla on fenyylketonuria.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Kliinisesti merkityksellisiä yhteisvaikutuksia ei ole havaittu desloratadiinitableteilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa, joissa annettiin samanaikaisesti erytromysiiniä tai ketokonatsolia (ks. kohta 5.1).

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

Kliinifarmakologisessa tutkimuksessa desloratadiinitablettien käyttö samanaikaisesti alkoholin kanssa ei voimistanut alkoholin suorituskykyä heikentävää vaikutusta (ks. kohta 5.1). Markkinoilletulon jälkeisessä käytössä on kuitenkin raportoitu alkoholi-intoleranssia ja alkoholi-intoksikaatiota. Varovaisuutta on sen vuoksi syytä noudattaa, jos käytetään samanaikaisesti alkoholia.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Laajat tiedot raskaana olevista naisista (yli 1 000 raskauden lopputuloksesta) eivät viittaa desloratadiinin epämuodostumia aiheuttavaan, fetaaliseen tai neonataaliseen toksisuuteen. Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3). Varmuuden vuoksi Caredin-valmisteen käyttöä on suositeltavaa välttää raskauden aikana.

Imetys

Desloratadiinia on havaittu hoitoa saaneiden naisten rintaruokkimissa vastasyntyneissä/imeväisissä. Desloratadiinin vaikutusta vastasyntyneeseen/imeväiseen ei tunneta. On päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko Caredin-hoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Ei ole olemassa tietoja vaikutuksesta miesten tai naisten hedelmällisyyteen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Caredin-valmisteella ei kliinisten tutkimusten perusteella ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

Potilaille pitää kertoa, että useimmat käyttäjät eivät koe uneliaisuutta. Koska eri lääkkeiden vaikutus on kuitenkin yksilöllinen, on suositeltavaa neuvoa potilaita välttämään tarkkuutta vaativia toimia, kuten autolla ajoa tai koneiden käyttöä, kunnes he ovat varmoja siitä, miten tämä lääke vaikuttaa heihin.

4.8 Haittavaikutukset

Tiivistelmä turvallisuustiedoista

Kliinisissä tutkimuksissa eri käyttöaiheissa, kuten allergisessa nuhassa ja kroonisessa idiopaattisessa urtikariassa, desloratadiinitablettien suositeltua 5 mg:n vuorokausiannosta käytettäessä haittavaikutuksia raportoitiin 3 % enemmän kuin lumeryhmässä. Yleisimmät haittavaikutukset, joita raportoitiin enemmän kuin lumelääkkeellä, olivat väsymys (1,2 %), suun kuivuminen (0,8 %) ja päänsärky (0,6 %).

Pediatriset potilaat

578:lla 12–17-vuotiaalla nuorella potilaalla tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa päänsärky oli yleisin haittavaikutus. Sitä esiintyi 5,9 %:lla desloratadiinia saaneista potilaista ja 6,9 %:lla lumelääkettä saaneista.

Taulukoitu yhteenveto haittavaikutuksista

Alla olevassa taulukossa on lueteltu haittavaikutukset, joita raportoitiin kliinisissä tutkimuksissa enemmän kuin lumelääkkeellä, ja muut valmisteiden markkinoilletulon jälkeen raportoidut haittavaikutukset niiden esiintymistiheyden mukaan. Yleisyysluokat ovat: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Elinjärjestelmä	Yleisyysluokka	Desloratadiinilla todetut haittavaikutukset
Aineenvaihdunta ja ravitus	Tuntematon	Lisääntynyt ruokahalu
Psyykkiset häiriöt	Hyvin harvinainen Tuntematon	Hallusinaatiot Epänormaali käyttäytyminen, aggressiivisuus
Hermosto	Yleinen Hyvin harvinainen	Päänsärky Heitehuimaus, uneliaisuus, unettomuus, psykomotorinen hyperaktiivisuus, kouristuskohtaukset
Sydän	Hyvin harvinainen Tuntematon	Takykardia, sydämentykytys QT-ajan pidentyminen
Ruoansulatuselimistö	Yleinen Hyvin harvinainen	Suun kuivuminen Vatsakipu, pahoinvointi, oksentelu, ruoansulatushäiriöt, ripuli
Maksa ja sappi	Hyvin harvinainen Tuntematon	Maksaentsyymien kohoaminen, bilirubiiniarvojen kohoaminen, maksatulehdus Ikterus
Iho ja ihonalainen kudos	Tuntematon	Valoyliherkkyys
Luusto, lihakset ja sidekudos	Hyvin harvinainen	Lihaskipu
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat	Yleinen Hyvin	Väsymys Yliherkkyysreaktiot (kuten anafylaksi,

haitat	harvinainen Tuntematon	angioedeema, hengenahdistus, kutina, ihottuma ja urtikaria) Voimattomuus
Tutkimukset	Tuntematon	Painon nousu

Pediatriset potilaat

Muita markkinoilletulon jälkeen pediatriassa potilailla raportoituja haittavaikutuksia ovat QT-ajan pidentyminen, rytmihäiriöt, bradykardia, epänormaali käyttäytyminen ja aggressiivisuus. Näiden haittavaikutusten esiintymistiheys on tuntematon.

Retrospektiivisessä havainnoivassa turvallisuustutkimuksessa saatiin viitteitä uusien kouristuskohtausten ilmaantuvuuden suurenemisesta 0–19-vuotiailla potilailla desloratadiinihoidon aikana verrattuna jaksoihin, jolloin desloratadiini ei ollut käytössä. 0–4-vuotiailla lapsilla esiintyvyyden korjattu absoluuttinen suureneminen oli 37,5 tapausta (95 %:n luottamusväli: 10,5–64,5) 100 000:ta henkilövuotta kohti, ja uusien kouristuskohtausten esiintyvyyden taustataso oli 80,3 / 100 000 henkilövuotta. 5–19-vuotiailla potilailla esiintyvyyden korjattu absoluuttinen suureneminen oli 11,3 tapausta (95 %:n luottamusväli: 2,3–20,2) 100 000:ta henkilövuotta kohti, ja esiintyvyyden taustataso oli 36,4 / 100 000 henkilövuotta. (Ks. kohta 4.4.)

Epäilyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäilyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäilyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www- sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Markkinoilletulon jälkeisessä käytössä havaittu yliannostukseen liittyvä haittavaikutusprofiili on samankaltainen kuin hoitoannoksilla, mutta vaikutukset voivat olla voimakkaampia.

Hoito

Yliannostustapauksessa on harkittava tavanomaisia toimenpiteitä imeytymättömän vaikuttavan aineen poistamiseksi elimistöstä. Oireenmukaista hoitoa ja tukihoidotoimenpiteitä suositellaan. Desloratadiini ei poistu elimistöstä hemodialysissä. Ei tiedetä, eliminoituko se peritoneaalidialysissä.

Oireet

Kliinisessä moniannostutkimuksessa, jossa annettiin jopa 45 mg desloratadiinia (yhdeksän kertaa hoitoannos), ei havaittu kliinisesti merkittäviä vaikutuksia.

Pediatriset potilaat

Markkinoilletulon jälkeisessä käytössä havaittu yliannostukseen liittyvä haittavaikutusprofiili on samankaltainen kuin hoitoannoksilla, mutta vaikutukset voivat olla voimakkaampia.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: antihistamiinit – H₁-antagonistit, ATC-koodi: R06AX27

Vaikutusmekanismi

Desloratadiini on väsyttämätön, pitkävaikutteinen histamiiniantagonisti, joka salpaa selektiivisesti perifeerisiä H₁-reseptoreita suun kautta annettuna, sillä se ei pääse keskushermostoon.

Desloratadiinilla on todettu olevan antiallergisia ominaisuuksia *in vitro* -tutkimuksissa. Näitä ovat tulehdusreaktiota edistävien sytokiinien, kuten IL-4, IL-6, IL-8 ja IL-13, vapautumisen estäminen ihmisen syöttösoluista/basofiileista, sekä adheesiomolekyylillä P-selektiinin ilmentymisen estäminen endoteelisoluissa. Näiden havaintojen kliinistä merkitystä ei ole vielä varmistettu.

Kliininen teho ja turvallisuus

Moniannostutkimuksessa desloratadiinia sisältävät suussa hajoavat tabletit siedettiin hyvin.

Suosittelulla annoksella 5 mg desloratadiinia sisältävä suussa hajoava tabletti oli bioekvivalentti toisen lääkemuodon, 5 mg desloratadiinia sisältävän tabletin, kanssa. Siten desloratadiinia sisältävien suussa hajoavien tablettien tehon oletetaan olevan sama kuin desloratadiinia sisältävän tabletilääkemuodon.

Kliinisessä moniannostutkimuksessa ei havaittu tilastollisesti eikä kliinisesti merkitsevää kardiovaskulaarista vaikutusta, kun desloratadiinia annettiin enintään 20 mg/vrk 14 vuorokauden ajan. Kliinisfarmakologisessa tutkimuksessa, jossa desloratadiinia annettiin 45 mg/vrk (yhdeksänkertainen annos hoitoannokseen verrattuna) kymmenen vuorokauden ajan, ei havaittu QTc-välin pitenemistä.

Moniannostutkimuksissa, joissa tarkasteltiin desloratadiinin yhteisvaikutuksia ketokonatsolin ja erytromysiinin kanssa, desloratadiinin pitoisuus plasmassa ei muuttunut kliinisesti merkitsevästi.

Desloratadiini ei penetroidu helposti keskushermostoon. Kliinisissä tutkimuksissa suositellulla annoksella 5 mg/vrk uneliaisuuden esiintyminen ei poikennut lumehoidon aikaisesta esiintymisestä. Kliinisissä tutkimuksissa desloratadiinitabletit eivät vaikuttaneet psykomotoriseen suorituskyykyyn 7,5 mg:n kerta-annoksena vuorokaudessa. Aikuisilla tehdyssä kerta-annostutkimuksessa 5 mg desloratadiinia ei vaikuttanut lentokyykyyn arvioimisessa käytettäviin standardimittareihin, mukaan lukien subjektiivisen uneliaisuuden paheneminen, tai lentämiseen liittyviin tehtäviin.

Kun alkoholia annettiin samanaikaisesti desloratadiinin kanssa kliinisfarmakologisissa tutkimuksissa, alkoholin suorituskyykyä heikentävä vaikutus ei voimistunut eikä uneliaisuus lisääntynyt. Desloratadiini- ja lumeryhmän potilaiden psykomotoriset testitulokset eivät poikenneet merkitsevästi toisistaan riippumatta siitä, oliko valmisteet annettu yksinään vai yhdessä alkoholin kanssa.

Allergista nuhaa sairastavilla potilailla desloratadiinitabletit lievittivät tehokkaasti oireita, kuten aivastelua, nenän vuotamista ja kutinaa, silmien kutinaa, vuotamista ja punoitusta sekä kitalaen kutinaa.

Desloratadiinitabletit pitivät oireet tehokkaasti hallinnassa 24 tunnin ajan.

Pediatriset potilaat

Desloratadiinitablettien tehoa ei ole selvästi osoitettu 12–17-vuotiailla nuorilla potilailla tehdyissä tutkimuksissa.

Kausiluonteinen ja ympärivuotinen allerginen nuha voidaan oireiden keston perusteella vaihtoehtoisesti luokitella jaksottaiseksi ja jatkuvaksi allergiseksi nuhaksi. Allerginen nuha määritellään jaksottaiseksi, kun oireita on harvemmin kuin 4 päivänä viikossa tai lyhyemmän aikaa kuin 4 viikon ajan. Allerginen nuha

määritellään jatkuvaksi, kun oireita on 4 päivänä viikossa tai useammin ja ne jatkuvat kauemmin kuin 4 viikkoa.

Rinokonjunktiviittioireita kartoittavan elämänlaatukyselyn (Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire, RQLQ) kokonaispisteiden perusteella desloratadiini vähensi tehokkaasti kausiluonteisen allergisen nuhan vaikutuksia. Suurin myönteinen vaikutus oli todettavissa käytännön ongelmien sekä allergiaoireiden rajoittamien päivittäisten toimien osa-alueilla.

Kroonista idiopaattista urtikariaa tutkittiin urtikariatilojen kliinisenä mallina, koska niiden patofysiologia on samanlainen riippumatta etiologiasta ja koska kroonisia potilaita on helpompi rekrytoida prospektiivisesti. Koska histamiinin vapautumisella on syy-yhteys kaikissa urtikariasairauksissa, desloratadiinin oletetaan olevan tehokas oireiden lievityksessä kroonisen idiopaattisen urtikarian lisäksi myös muissa urtikariatiloissa, kuten kliinisissä suosituksissa neuvotaan.

Kahdessa lumekontrolloidussa kuuden viikon pituisessa tutkimuksessa, jotka tehtiin kroonista idiopaattista urtikariaa sairastavilla potilailla, desloratadiini lievitti tehokkaasti kutinaa ja pienensi nokkosrokon paukamien kokoa ja lukumäärää ensimmäisen annosvälin aikana. Kaikissa tutkimuksissa teho säilyi annosten ottamisen välisen 24 tunnin ajan. Tästä tutkimuksesta, kuten muistakin antihistamiineilla tehdyistä kroonista idiopaattista urtikariaa selvittävästä tutkimuksista, suljettiin pois potilaista se vähemmistö, joka oli tunnistettu antihistamiineihin reagoimattomaksi. 55 %:lla desloratadiinipotilaista kutina lievittyi vähintään 50 %. Lumeryhmässä vastaava tulos saavutettiin 19 %:lla potilaista. Desloratadiinihoito vähensi myös merkittävästi uneen ja päivittäisiin toimintoihin kohdistuvia häiriöitä, kun näitä muuttujia arvioitiin 4-pisteisellä asteikolla.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Desloratadiinin pitoisuus plasmassa on mitattavissa 30 minuutin kuluessa annostelusta.

Desloratadiini imeytyy tehokkaasti, ja maksimipitoisuus saavutetaan noin 3 tunnin kuluttua.

Loppuvaiheen puoliintumisaika on noin 27 tuntia. Desloratadiinin kumuloitumisaste oli puoliintumisajan (noin 27 tuntia) ja kerran päivässä tapahtuvan annostelun mukainen. Desloratadiinin hyötöosuus oli suoraan verrannollinen annokseen alueella 5–20 mg.

Farmakokineettisten ja kliinisten tutkimusten sarjassa 6 %:lla koehenkilöistä desloratadiinin pitoisuus oli muita korkeampi. Tätä heikomman metaboloitumisen fenotyyppiä tavattiin enemmän mustaihoisilla kuin valkoisilla aikuisilla (18 % mustaihoisilla, 2 % valkoisilla). Näissä potilaissa lääkeaineen turvallisuusprofiili oli kuitenkin sama kuin väestössä yleensä.

Farmakokineettisessä moniannostutkimuksessa, joka tehtiin tablettimuodolla terveillä aikuisilla koehenkilöillä, havaittiin neljällä koehenkilöllä desloratadiinin metaboloituvan hitaasti. Näiden koehenkilöiden veressä lääkeainepitoisuuden C_{max} -arvo oli noin kolminkertainen keskimäärin 7 tunnin kuluttua annoksen ottamisesta ja loppuvaiheen puoliintumisaika oli noin 89 tuntia.

Jakautuminen

Desloratadiini sitoutuu kohtalaisesti (83 % – 87 %) plasman proteiineihin. Kliinisesti merkittävää lääkeaineen kumuloitumista ei ole havaittu, kun desloratadiinia on annettu kerran päivässä (5–20 mg) 14 vuorokauden ajan.

Biotransformaatio

Vielä ei ole tunnistettu sitä entsyymiä, joka saa aikaan desloratadiinin metaboloitumisen. Siksi yhteisvaikutusten mahdollisuutta muiden lääkeaineiden kanssa ei voi täysin sulkea pois. Desloratadiini ei estä CYP3A4-isoentsyymiä *in vivo*, ja *in vitro* -tutkimukset ovat osoittaneet, että lääkeaine ei estä CYP2D6-isoentsyymiä eikä se ole P-glykoproteiinin substraatti tai estäjä.

Vaihtovuoroisissa kerta-annostutkimuksissa 5 mg desloratadiinia sisältävät suussa hajoavat tabletit olivat bioekvivalentteja tavanomaisten 5 mg:n desloratadiinitablettien kanssa.

Eliminaatio

Ruoka pidentää desloratadiinin T_{\max} -arvoa 2,5 tunnista 4 tuntiin ja 3-OH-desloratadiinin T_{\max} -arvoa 4 tunnista 6 tuntiin. Toisessa tutkimuksessa greippimehulla ei ollut vaikutusta desloratadiinin farmakokinetiikkaan. Vedellä ei ollut vaikutusta desloratadiinia sisältävien suussa hajoavien tablettien hyötyosuuteen.

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Desloratadiinin farmakokinetiikkaa verrattiin kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla ja terveillä koehenkilöillä yhdessä kerta-annostutkimuksessa ja yhdessä moniannostutkimuksessa. Kerta-annostutkimuksessa desloratadiinialtistus oli noin 2 kertaa suurempi lievää tai keskivaikeaa kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla kuin terveillä koehenkilöillä ja noin 2,5 kertaa suurempi vaikeaa kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla kuin terveillä koehenkilöillä. Moniannostutkimuksessa vakaa tila saavutettiin 11. päivän jälkeen. Terveisiin koehenkilöihin verrattuna desloratadiinialtistus oli noin 1,5-kertainen lievää tai keskivaikeaa kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla ja noin 2,5-kertainen vaikeaa kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla. Kummassakaan tutkimuksessa muutokset desloratadiini- ja 3-hydroksidesloratadiinialtistuksessa (AUC ja C_{\max}) eivät olleet kliinisesti merkittäviä.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Desloratadiini on loratadiinin primaari aktiivinen metaboliitti. Desloratadiinilla ja loratadiinilla tehdyt prekliiniset tutkimukset osoittivat, ettei aineiden toksisuusprofiilien välillä ole määrällisiä eikä laadullisia eroja, kun loratadiinialtistus vastaa desloratadiinialtistusta.

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Suussa hajoavalla tabletilla tehtyjen prekliinisten ja kliinisten ärsytystutkimusten tulosten kollektiivinen analyysi osoittaa, ettei tällä lääke muodolla todennäköisesti ole paikallisen ärsytyksen riskiä kliinisessä käytössä. Desloratadiinilla ja loratadiinilla tehdyissä tutkimuksissa todettiin, etteivät ne ole karsinogeenisia aineita.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Polakriiliinika lium
Sitruunahappomonohydraatti (E 330)
Punainen rautaoksidi (E 172)
Magnesiumstearaatti
Kroskarmelloosinatrium
Makuaine tutti-frutti (sisältää myös propyleeniglykolia)
Aspartaami (E 951)
Mikrokiteinen selluloosa (E 460)
Mannitoli (E 421)
Kaliumhydroksidi (pH:n säätöön) (E 525)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Alumiiniset repäisypakkaukset
Pakkauskoot: 10, 30, 50, 90 tai 100 suussa hajoavaa tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

2care4 Generics ApS
Stenhuggervej 12-14
6710 Esbjerg V
Tanska

8. MYYNTILUVAN NUMERO

36777

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10.9.2020

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Caredin 5 mg munsönderfallande tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En munsönderfallande tablett innehåller 5 mg desloratadin.

Hjälpämne(n) med känd effekt:

En munsönderfallande tablett innehåller 3 mg aspartam.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Munsönderfallande tablett.

Tegelröd, rund, platt tablett med fasade kanter, präglad med ”5”, storlek 8,1 mm x 3,2 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Caredin är avsett för vuxna och ungdomar 12 år och äldre för lindring av symptom 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 av Caredin är en 5 mg munsönderfallande tablett placerad i munnen en gång dagligen.

Intermittent allergisk rinit (närvaro av symptom 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 symptom har upphört och återupptas när de återkommer.

Vid persisterande allergisk rinit (närvaro av symptom 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.

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för Caredin 5 mg munsönderfallande tabletter för barn under 12 år har inte fastställts.

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

Administreringsätt

Oral användning.

Dosen kan tas med eller utan mat.

Öppna blistern omedelbart före intag genom att försiktigt dra i fliken och ta ut den munsönderfallande tablett utan att krossa den. Den munsönderfallande tablett läggs i munnen, där den löses upp omedelbart. Vatten eller annan vätska behövs inte för att svälja tablett. Tablett ska tas omedelbart efter att blistern har öppnats.

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

Vid svårt nedsatt njurfunktion ska Caredin användas med försiktighet (se avsnitt 5.2).

Desloratadin ska administreras med försiktighet hos patienter med medicinsk eller familjär historia av krampanfall, särskilt 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.

Produkten innehåller aspartam. Det kan vara skadligt för personer med fenyketonuri.

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).

Pediatrisk 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 Caredin 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 Caredin efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Det finns inga fertilitetsdata för män eller kvinnor.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Caredin 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

I kliniska prövningar vid en rad olika indikationer inklusive allergisk rinit och kronisk idiopatisk urtikaria vid den rekommenderade dosen 5 mg dagligen rapporterades biverkningar med desloratadin hos 3 % fler patienter än vid placebobehandling. Av de biverkningar som rapporterades oftare än med placebo var trötthet (1,2 %), muntorrhet (0,8 %) och huvudvärk (0,6 %) vanligast.

Pediatrisk population

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.

Tabell över biverkningar

Frekvensen av biverkningar från kliniska prövningar som rapporterats oftare än med placebo och andra biverkningar som rapporterats efter marknadsintroduktionen redovisas i följande tabell. Frekvenserna definieras som 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 ($< 1/10\ 000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystem	Frekvens	Biverkningar observerade med desloratadin
Metabolism och nutrition	Ingen känd frekvens	Ökad aptit
Psykiska störningar	Mycket sällsynta Ingen känd frekvens	Hallucinationer Avvikande beteende, aggression
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga Mycket sällsynta	Huvudvärk Yrsel, somnolens, insomni, psykomotorisk hyperaktivitet, kramper
Hjärtat	Mycket sällsynta Ingen känd frekvens	Takykardi, palpitationer QT-förlängning
Magtarmkanalen	Vanliga Mycket sällsynta	Muntorrhet Buksmärtor, illamående, kräkningar, dyspepsi, diarré
Lever och gallvägar	Mycket sällsynta Ingen känd frekvens	Förhöjda leverenzym, förhöjt bilirubin, hepatit Ikterus
Hud och subkutan vävnad	Ingen känd frekvens	Fotosensitivitet
Muskuloskeletal systemet och bindväv	Mycket sällsynta	Myalgi
Allmänna symtom och/eller symtom vid	Vanliga Mycket sällsynta	Trötthet Överkänslighetsreaktioner (såsom

administreringsstället	Ingen känd frekvens	anafylaxi, angioödem, dyspné, pruritus, hudutslag och urtikaria) Asteni
Undersökningar	Ingen känd frekvens	Viktökning

Pediatrik population

Andra biverkningar rapporterade efter marknadsintroduktionen hos pediatrika patienter utan 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

webbplats: www.fimea.fi
Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 FIMEA

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, i vilken upp till 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: R06AX27

Verkningsmekanism

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

Desloratadin har visat sig ha anti-allergiska 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

Desloratadin munsönderfallande tabletter tolererades väl i en flerdosstudie.

Vid den rekommenderade dosen visade sig desloratadin 5 mg munsönderfallande tablett bioekvivalent med den konventionella tablettberedningsformen av desloratadin, desloratadin 5 mg tablett. Därför förväntas effekten av desloratadin munsönderfallande tabletter vara densamma som med desloratadin tabletter.

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

Inga kliniskt betydelsefulla förändringar av desloratadins plasmakoncentrationer sågs i interaktionsstudier med upprepad dosering av ketokonazol och erytromycin.

Desloratadin penetrerar med svårighet det centrala nervsystemet. I kliniska prövningar vid den rekommenderade dosen 5 mg dagligen förekom ingen ökad incidens av somnolens jämfört med placebo. När desloratadin tabletter gavs i en daglig dos på 7,5 mg 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 försämring av subjektiv sömnhet.

I kliniska farmakologistudier 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 placebo grupperna, oavsett om de givits ensamma eller tillsammans med alkohol.

Hos patienter med allergisk rinit lindrade desloratadintabletter effektivt symtom såsom nysningar, rinnande och kliande näsa liksom kliande, rinnande och röda ögon och gomklåda.

Desloratadintabletter kontrollerade effektivt symtomen i 24 timmar.

Pediatrik population

Effekten av desloratadintabletter har inte tydligt visats i prövningar på ungdomar mellan 12 och 17 år.

Förutom de vedertagna klassificeringarna av säsong- 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.

Desloratadin 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 placebobehandlade 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.

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 dosering 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 högre för svarta vuxna än för kaukasiska vuxna (18 % mot 2 %), dock skiljde sig inte säkerhetsprofilen hos dessa individer från den hos den allmänna populationen.

I en farmakokinetisk flerdosstudie med tabletten, 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.

Distribution

Desloratadin binds måttligt (83–87 %) till plasmaproteiner. Det saknas bevis för kliniskt signifikant ackumulering av läkemedlet efter dosering av desloratadin (5 mg till 20 mg) en gång dagligen i 14 dagar.

Metabolism

Det enzym som svarar för metabolismen av desloratadin har inte identifierats än 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.

I cross-over singeldosstudier med desloratadin 5 mg munsönderfallande tabletter jämfört med desloratadin 5 mg konventionella tabletter var beredningsformerna bioekvivalenta.

Eliminering

Födointag förlänger T_{max} för desloratadin från 2,5 till 4 timmar och T_{max} för 3-OH-desloratadin från 4 till 6 timmar. I en separat studie hade grapefruktjuice ingen effekt på farmakokinetiken av desloratadin. Vattenpåverkade inte biotillgängligheten av desloratadin munsönderfallande tabletter.

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 kronisk nedsatt njurfunktion och cirka 2,5 gånger högre hos individer med svår kronisk nedsatt njurfunktion, jämfört med den hos friska individer. I studien med upprepad dosering uppnåddes steady state efter dag 11. Jämfört med friska individer var exponeringen för desloratadin cirka 1,5 gånger högre hos individer med mild till måttlig kronisk nedsatt njurfunktion och cirka 2,5 gånger högre hos individer med svår kronisk nedsatt njurfunktion. I båda studierna var förändringar i exponering (AUC och C_{max}) av desloratadin och 3-hydroxidesloratadin 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.

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet, reproduktionseffekter och effekter på utveckling visade inte några särskilda risker för människa. Den samlade analysen av prekliniska och kliniska irritationsstudier med den munsönderfallande tabletten tyder på att denna beredningsform sannolikt inte innebär någon risk för lokal irritation vid klinisk användning. Avsaknad av karcinogenicitet har visats i studier som utförts med desloratadin och loratadin.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Polakrilinkalium
Citronsyramonohydrat (E330)
Röd järnoxid (E172)
Magnesiumstearat
Kroskarmellosnatrium
Tutti-frutti-smakämne (innehåller även propylenglykol)
Aspartam (E951)
Mikrokristallin cellulosa (E460)
Mannitol (E421)
Kaliumhydroxid (för justering av pH) (E525)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blister av aluminium/avdragbar aluminium.

Förpackningar med 10, 30, 50, 90 och 100 munsönderfallande tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

2care4 Generics ApS
Stenhuggervej 12-14
6710 Esbjerg V
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

36777

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

10.09.2020