

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Desloratadin Mylan 5 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 5 mg desloratadiinia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi tabletti sisältää 4,4 mikrogrammaa paraoranssiaumiinilakkaa (E110).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

Sininen, kalvopäällysteinen, pyöreä, kaksoiskupera, viistoreunainen tabletti, jossa merkintä ”DE 5” toisella puolella ja ”M” toisella puolella.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Desloratadin Mylan 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 vähintään 12-vuotiaat nuoret

Suosittelun annos on yksi tabletti kerran päivässä.

Jaksoittaisessa allergisessa nuhassa (oireita esiintyy harvemmin kuin 4 päivänä viikossa tai lyhyemmän aikaa kuin 4 viikkoa) hoidon kesto tulee arvioida 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

Desloratadiinin kliinisestä tehosta 12–17-vuotiaiden nuorten hoidossa on vain vähän tutkimuskokemusta (ks. kohdat 4.8 ja 5.1).

Kalvopäällysteisten desloratadiinitablettien tehoa ja turvallisuutta alle 12-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole varmistettu.

Antotapa

Suun kautta. Tabletit voidaan ottaa aterian kanssa tai ilman.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille tai loratadiinille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Varovaisuutta tulee noudattaa käytettäessä desloratadiinia 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.

Desloratadin Mylan sisältää paraoranssia (E110), joka voi aiheuttaa allergisia reaktioita.

Desloratadin Mylan sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

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.

Kliinisfarmakologisessa tutkimuksessa desloratadiinin käyttö samanaikaisesti alkoholin kanssa ei voimistanut alkoholin suorituskykyä heikentävää vaikutusta (ks. kohta 5.1). Markkinoille tulon 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

Laaajat tiedot (yli 1000 raskaudesta) eivät viittaa desloratadiinin epämuodostumia aiheuttavaan, fetaaliseen tai neonataaliseen toksisuuteen. Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3). Varmuuden vuoksi desloratadiinin 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 desloratadiinihoito 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 koneidenkäyttökykyyn

Desloratadiinilla 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 desloratadiinin suositeltua 5 mg:n vuorokausiannosta käytettäessä haittavaikutuksia raportoitiin 3 % enemmän kuin lumeryhmässä. Yleisimmät haittavaikutukset, joita raportoitiin enemmän kuin lumelääkkeestä, olivat uupumus (1,2 %), suun kuivuminen (0,8 %) ja päänsärky (0,6 %).

Pediatriset potilaat

578:lle 12–17-vuotiaalle nuorelle potilaalle 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 valmisteen 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 ravitsemus	Tuntematon	Lisääntynyt ruokahalu
Psyykkiset häiriöt	Hyvin harvinainen	Hallusinaatiot
	Tuntematon	Epänormaali käyttäytyminen, aggressiivisuus
Hermosto	Yleinen	Päänsärky
	Hyvin harvinainen	Heitehuimaus, uneliaisuus, unettomuus, psykomotorinen hyperaktiivisuus, kouristuskohtaukset
Sydän	Hyvin harvinainen	Takykardia, sydämen tykytys
	Tuntematon	QT-ajan pidentyminen
Ruoansulatuselimistö	Yleinen	Suun kuivuminen
	Hyvin harvinainen	Vatsakipu, pahoinvointi, oksentelu, ruoansulatushäiriöt, ripuli
Maksa ja sappi	Hyvin harvinainen	Maksaentsyymiarvojen suureneminen, bilirubiiniarvojen suureneminen, maksatulehdus
	Tuntematon	Ikterus
Iho ja ihonalainen kudos	Tuntematon	Valoyliherkkyys
Luusto, lihakset ja	Hyvin harvinainen	Lihaskipu

sidekudos		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Yleinen Hyvin harvinainen Tuntematon	Väsytys Yliherkkyysoireet (kuten anafylaksi, angioedeema, hengenahdistus, kutina, ihottuma ja urtikaria) Voimattomuus
Tutkimukset	Tuntematon	Painonnousu

Pediatriset potilaat

Muita markkinoilletulon jälkeen pediatrisilla 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.)

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä 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

Yliannostustapauksissa on harkittava toimenpiteitä imeytymättömän vaikuttavan aineen poistamiseksi elimistöstä. Oireenmukaista hoitoa ja tukihoitotoimenpiteitä suositellaan.

Desloratadiini ei poistu hemodialyysissä. Sen eliminoitumista peritoneaaldialyysissä ei ole tutkittu.

Oireet

Kliinisessä moniannostutkimuksessa, jossa annettiin jopa 45 mg desloratadiinia (yhdeksän kertaa hoitoannos), ei todettu kliinisesti merkitseviä haittavaikutuksia.

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: oraaliset antihistamiinit, ATC-koodi: R06A X27

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 adheesiomolekyylin P-selektiinin ilmentymisen estäminen endoteelisoluissa. Näiden havaintojen kliinistä merkitystä ei ole vielä varmistettu.

Kliininen teho ja turvallisuus

Kliinisessä moniannostutkimuksessa ei havaittu tilastollisesti eikä kliinisesti merkitsevää kardiiovaskulaarista vaikutusta, kun desloratadiinia annettiin enintään 20 mg/vrk 14 vuorokauden ajan. Kliinifarmakologisessa 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. Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa suositellulla annoksella 5 mg/vrk, uneliaisuuden esiintyminen ei poikennut lumehoidon aikaisesta esiintymisestä. Kliinisissä tutkimuksissa desloratadiini ei vaikuttanut psykomotoriseen suorituskyykyyn 7,5 mg kerta-annoksena vuorokaudessa. Aikuisilla tehdyssä kerta-annostutkimuksessa 5 mg desloratadiinia ei vaikuttanut lentokyvyn arvioimisessa käytettäviin standardimittareihin mukaan lukien subjektiivisen uneliaisuuden paheneminen, tai lentämiseen liittyviin tehtäviin.

Kun alkoholia annettiin samanaikaisesti desloratadiinivalmisteen kanssa kliinifarmakologisissa 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.

Desloratadiini lievitti tehokkaasti allergista nuhaa sairastavien potilaiden oireita kuten aivastelua, nenän vuotamista ja kutinaa, silmien kutinaa, vuotamista ja punoitusta sekä kitalaen kutinaa. Desloratadiini piti oireet tehokkaasti hallinnassa 24 tunnin ajan.

Pediatriset potilaat

Desloratadiinitablettien tehoa ei ole selvästi osoitettu 12–17-vuotiaille nuorille potilaille tehdyissä tutkimuksissa.

Kausiluonteinen ja ympärivuotinen allerginen nuha voidaan oireiden keston perusteella vaihtoehtoisesti luokitella jaksoittaiseksi ja jatkuvaksi allergiseksi nuhaksi. Allerginen nuha määritellään jaksoittaiseksi, 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 jatkuvan kauemmin kuin 4 viikkoa.

Elämänlaatukyselyn perusteella desloratadiini vähensi tehokkaasti kausiluonteisen allergisen nuhan kokonaisvaikutuksia. Eniten parannusta saatiin kykyyn ratkaista käytännön ongelmia. Myös allergiaoireiden aiheuttamat päivittäisiin toimiin kohdistuvat rajoitukset vähenivät.

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 sairastaville potilaille, desloratadiini lievitti tehokkaasti kutinaa ja pienensi nokkosrokon paukamien kokoa ja lukumäärää ensimmäisen annosvälin aikana. Kaikissa tutkimuksissa teho säilyi yli annosten ottamisen välisen 24 tunnin ajan. Tästä tutkimuksesta, kuten muistakin antihistamiineilla tehdyistä kroonista idiopaattista urtikariaa selvittävästä tutkimuksista, suljettiin pois potilaista se vähemmistö, joka ei reagoi antihistamiinille. 55 %:lta desloratadiinipotilaista kutina parani vähintään 50 %:sesti. Lumeryhmässä vastaava tulos saatiin 19 %:lle potilaista. Desloratadiinihoito vähensi myös merkittävästi unitilaan ja päivittäisiin toimintoihin kohdistuvia häiriöitä, kun näitä muuttujia arvioitiin 4-pisteisellä asteikolla.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Desloratadiinin pitoisuus plasmassa on mitattavissa 30 minuutin kuluttua lääkkeen nielemisestä. 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 annon mukainen. Desloratadiinin hyötyosuus oli annoksesta riippumatta sama alueella 5 – 20 mg.

Farmakokineettisessä tutkimuksessa, jossa potilasaineisto vastasi kausiluonteista allergista nuhaa sairastavien potilaiden yleistä joukkoa, 4 %:lla koehenkilöistä desloratadiinin pitoisuus oli muita korkeampi. Tämä prosenttiluku voi vaihdella etnisen taustan mukaan. Suurin desloratadiinipitoisuus oli keskimäärin kolminkertainen noin 7 tunnin kuluttua annoksen ottamisesta ja loppuvaiheen puoliintumisaika noin 89 tuntia. Näistä potilaista havaittu desloratadiinin turvallisuusprofiili oli samanlainen kuin väestössä yleensä.

Jakautuminen

Desloratadiini sitoutuu kohtalaisesti (83 % – 87 %) plasman proteiineihin. Kliinisesti merkitsevää 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 sulkea pois. Desloratadiini ei salpaa CYP3A4-isoentsyymiä *in vivo*, ja *in vitro* -tutkimukset ovat osoittaneet, että lääkeaine ei salpaa CYP2D6-isoentsyymiä eikä se ole P-glykoproteiinin substraatti tai estäjä.

Eliminaatio

Ateria (runsaasti rasvaa ja energiaa sisältävä aamiainen) ei vaikuttanut desloratadiinin jakautumiseen kerta-annostutkimuksessa, jossa desloratadiiniannos oli 7,5 mg. Toisessa tutkimuksessa greippimehulla ei ollut vaikutusta desloratadiinin farmakokineetiikkaan.

Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta

Desloratadiinin farmakokinetiikkaa verrattiin munuaisten pitkäaikaista vajaatoimintaa sairastavilla ja terveillä koehenkilöillä yhdessä kerta-annostutkimuksessa ja yhdessä moniannostutkimuksessa. Kertaannostutkimuksessa desloratadiinialtistus oli noin 2 kertaa suurempi lievää tai keskivaikeaa munuaisten pitkäaikaista vajaatoimintaa sairastavilla kuin terveillä koehenkilöillä ja noin 2,5 kertaa suurempi vaikeaa munuaisten pitkäaikaista vajaatoimintaa sairastavilla kuin terveillä koehenkilöillä. Moniannostutkimuksessa vakaa tila saavutettiin 11. päivän jälkeen. Terveisiin koehenkilöihin verrattuna desloratadiinialtistus oli noin 1,5-kertainen lievää tai keskivaikeaa munuaisten pitkäaikaista vajaatoimintaa sairastavilla ja noin 2,5-kertainen vaikeaa munuaisten pitkäaikaista 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 merkittäviä määrällisiä eikä laadullisia eroja, kun loratadiinialtistus vastaa desloratadiinialtistusta.

Farmakologista turvallisuutta, toistuvien annosten toksisuutta, genotoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien tavanomaisten tutkimusten ei-kliiniset tiedot eivät viittaa mihinkään erityiseen vaaraan ihmiselle käytettäessä. Desloratadiinilla ja loratadiinilla tehdyissä tutkimuksissa todettiin, ettei se ole karsinogeeninen aine.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin:

Magnesiumstearaatti

Natriumlauryylisulfaatti

Piidioksidi, kolloidinen, vedetön

Mikrokiteinen selluloosa

Esigelatinoitu maissitärkkelys

Tabletin kalvopäällyste:

Poly(vinyylialkoholi)

Titaanidioksidi (E171)

Makrogoli 3350

Puhdistettu talkki (E553b)

Indigokarmiinalumiinilakka (E132)

Paraoranssialumiinilakka (E110)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Desloratadin Mylan 5 mg kalvopäällysteiset tabletit on pakattu Al/PVC/Aclar -läpipainopakkauksiin ja pahvikoteloihin, jotka sisältävät 2, 3, 5, 7, 10, 15, 20, 30, 50, 60, 90 ja 100 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Mylan AB
Box 23033
104 35 Tukholma
Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMERO

29741

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 19.10.2012

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 20.6.2017

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

16.4.2020

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Desloratadin Mylan 5 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 5 mg desloratadin.

Hjälpämne med känd effekt

Varje tablett innehåller 4,4 mikrogram para-orange aluminiumlack (E110).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerade tabletter

En blå, filmdragerad, rund, bikonvex tablett med fasade kanter märkt ”DE 5” på ena sidan av tabletten och ”M” på den motsatta.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Desloratadin Mylan 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 är en tablett 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 persistent 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

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).

Säkerhet och effekt för desloratadin filmdragerade tabletter för barn under 12 år har inte fastställts.

Administreringsätt

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

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

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. Hälsa- och sjukvårdspersonal kan överväga att avbryta desloratadin hos patienter som upplever ett krampanfall under behandling.

Desloratadin Mylan innehåller para-orange aluminiumlack (E110), vilket kan orsaka allergiska reaktioner.

Desloratadin Mylan innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

Pediatrik population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

I en klinisk studie ökade inte de negativa effekterna av alkohol på prestationsförmågan då desloratadin 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 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 utöver 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 utöver placebo och andra biverkningar som rapporterats efter marknadsföringen redovisas i nedanstående 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).

Organsystemklass	Frekvens	Biverkningar observerade med desloratadin
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
	Mycket sällsynta	Yrsel, somnolens, insomni, psykomotorisk hyperaktivitet, kramper
Hjärtat	Mycket sällsynta	Takykardi, palpitationer
	Ingen känd frekvens	QT-förlängning
Magtarmkanalen	Vanliga	Muntorrhet
	Mycket sällsynta	Buksmärtor, illamående, kräkningar, dyspepsi, diarré
Lever och gallvägar	Mycket sällsynta	Förhöjda leverenzymmer, förhöjt bilirubin, hepatit
	Ingen känd frekvens	Ikterus

Organsystemklass	Frekvens	Biverkningar observerade med desloratadin
Hud och subkutan vävnad	Ingen känd frekvens	Fotosensitivitet
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mycket sällsynta	Myalgi
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället	Vanliga	Trötthet
	Mycket sällsynta	Överkänslighetsreaktioner (såsom anafylaxi, angioödem, dyspné, pruritus, hudutslag och urtikaria)
	Ingen känd frekvens	Asteni
Undersökningar	Ingen känd frekvens	Viktökning

Pediatrik population

Andra biverkningar rapporterade 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:

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.

Symptomatisk och understödande behandling rekommenderas.

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

Symtom

Baserat på en flerdosstudie, 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: Antihistaminer för systemiskt bruk, 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

I en klinisk prövning med upprepad dosering, där upp till 20 mg desloratadin gavs dagligen i 14 dagar, sågs inga kliniskt betydelsefulla kardiovaskulära effekter. I en klinisk prövning, 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 relevanta förändringar av desloratadins plasmakoncentrationer observerades i interaktionsstudier med upprepad dosering av ketokonazol och erytromycin.

Desloratadin penetrerar med svårighet det centrala nervsystemet. I kontrollerade kliniska prövningar vid den rekommenderade dosen 5 mg dagligen förekom ingen ökad incidens av somnolens jämfört med placebo. När desloratadin 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 subjektiv sömnhet.

I kliniska prövningar 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.

Hos patienter med allergisk rinit lindrade desloratadin effektivt symptom såsom nysningar, rinnande och kliande näsa liksom kliande, rinnande och röda ögon och gomklåda. Desloratadin kontrollerade effektivt symptomen i 24 timmar.

Pediatrik population

Effekten av desloratadin tabletter 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 intermittент allergisk rinit och persistent allergisk rinit beroende på symptomens varaktighet. Intermittent allergisk rinit definieras som närvaro av symptom i mindre än 4 dagar per

vecka eller i mindre än 4 veckor. Persistent allergisk rinit definieras som närvaro av symptom i 4 dagar eller mer per vecka och i mer än 4 veckor.

Desloratadin lindrade effektivt symptomen 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".

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 symptomlindring 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 klåda och storleken på och antalet nässelutslag vid slutet av det första doseringsintervallet. I alla studier bibehölls effekterna under det 24 timmar långa doseringsintervallet. Som i andra prövningar med antihistaminer vid kronisk idiopatisk urtikaria exkluderades de fåtal patienter som inte svarade på antihistaminer. Förbättring av pruritus med mer än 50 % sågs hos 55 % av de patienter som behandlades med desloratadin jämfört 19 % av de patienter som behandlades med placebo. Behandling med desloratadin minskade också signifikant påverkan på sömnen och funktionerna under dagtid, mätt med en fyrapunktskala som användes för att utvärdera 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 en dosering om en gång dagligen. Biotillgängligheten för desloratadin var proportionell mot dosen i intervallet 5 mg till 20 mg.

I en farmakokinetisk studie i vilken demografiska patientdata var jämförbara med data i den allmänna säsongsbundna allergiska rinit-populationen erhöll 4 % av individerna högre koncentration desloratadin. Denna procentsiffra kan variera beroende på etnisk bakgrund. Maximal koncentration av desloratadin var cirka 3 gånger högre efter cirka 7 timmar med en halveringstid i den terminala fasen på cirka 89 timmar. Säkerhetsprofilen hos dessa individer skiljde sig inte från den hos den allmänna befolkningen.

Distribution

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

Eliminering

I en singeldos studie med 7,5 mg desloratadin påverkades inte tillgängligheten av desloratadin efter födointag (fettrik, kaloririk frukost). I en annan studie hade grapefruktjuice ingen effekt på upptaget 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, karcinogenicitet, reproduktionseffekter och effekter på utveckling visade inte några särskilda risker för människa. Avsaknad av karcinogenicitet har visats i studier som utförts med desloratadin och loratadin.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Magnesiumstearat

Natriumlaurilsulfat

Kiseldioxid. Kolloidal, vattenfri

Mikrokristallin cellulosa

Pregelatiniserad majsstärkelse

Tablettdragering:

Polyvinylalkohol

Titandioxid (E171)

Makrogol

Renad talk (E553b)

Indigokarmin aluminiumlack (E132)

Para-orange aluminiumlack (E110)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Detta läkemedel kräver inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Desloratadin 5 mg filmdragerade tabletter finns i aluminiumblister/PVC laminerat med Aclarblister förpackat i kartong med 2, 3, 5, 7, 10, 15, 20, 30, 50, 60, 90 och 100 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Mylan AB
Box 23033
104 35 Stockholm
Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

29741

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 19.10.2012

Datum för den senaste förnyelsen: 20.6.2017

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

16.4.2020