

REZIME KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA I INTERNACIONALNI NEZAŠTIĆENI NAZIV (INN)

DELOR

5 mg, film tableta

desloratadin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV LIJEKA

Svaka tableta sadrži 5 mg desloratadina kao aktivnu supstancu.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tablete.

4. KLINIČKE POJEDINOSTI

4.1. Terapijske indikacije

DELOR je indiciran kod odraslih i adolescenata u dobi od 12 i više godina za ublažavanje simptoma koji su povezani s:

- alergijskim rinitisom (vidjeti dio 5.1),
- urtikarijom (vidjeti dio 5.1).

4.2. Doziranje i način primjene

Odrasli i adolescenti (u dobi od 12 godina i više):

Preporučena doza **DELOR**-a jest jedna tableta jedanput na dan.

Intermitentni alergijski rinitis (simptomi su prisutni manje od 4 dana u tjednu ili manje od 4 tjedna) treba liječiti u skladu s procjenom bolesnikove povijesti bolesti te se liječenje može prekinuti nakon povlačenja simptoma, odnosno uvesti pri ponovnoj pojavi simptoma.

U perzistentnom alergijskom rinitisu (simptomi su prisutni 4 ili više dana u tjednu i duže od 4 tjedna), može se preporučiti kontinuirano liječenje u razdoblju izloženosti alergenu.

Pedijatrijska populacija

Iskustvo iz kliničkih ispitivanja djelotvornosti primjene desloratidina kod adolescenata u dobi od 12 do 17 godina je ograničeno (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1).

Sigurnost i djelotvornost **DELOR** 5 mg filmom obloženih tableta kod djece mlađe od 12 godina nisu utvrđene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Oralna primjena.

Tableta se može uzimati s hranom ili bez nje.

4.3. Kontraindikacije

Alergija na desloratadin ili na neku supstancu koja je sastavni dio lijeka, te alergija na loratadin.

4.4. Specijalna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

U slučaju teške bubrežne insuficijencije, desloratadin se mora primjenjivati uz oprez (vidi poglavlje 5.2).

Desloratadin treba primjenjivati sa oprezom kod pacijenata sa medicinskom ili porodičnom istorijom napada, a pretežno mlađom decom, koja su podložnija razvoju novih napada tokom lečenja

desloratadinom. Ljekar može razmotriti ukidanje desloratadina kod pacijenata koji dožive napade tokom terapije.

4.5. Interakcija sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcije

Klinička ispitivanja istovremene primjene desloratadina s eritromicinom ili ketokonazolom, nisu pokazala klinički značajne interakcije.

Primjena desloratadina istovremeno sa alkoholom istraživana je u kliničkom farmakološkom ispitivanju, gdje se pokazalo da desloratidin nije pojačao štetan učinak alkohola na ponašanje (vidjeti dio 5.1). Međutim, prijavljeni su slučajevi intolerancije alkohola i intoksikacije tokom postmarketinške primjene. Stoga se preporučuje oprez ako se istovremeno uzima alkohol.

4.6. Upotreba u trudnoći i za vrijeme laktacije

Trudnoća

Velika količina podataka koji se odnose na trudnice (više od 1000 iznesenih trudnoća) ne ukazuje na malformacije niti na fetalnu i neonatalnu toksičnost desloratidina. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravne ili neizravne štetne učinke u odnosu na toksičnost reprodukcije (vidjeti dio 5.3). Kao mjera opreza, preporučuje se izbjegavanje primjene desloratidina tijekom trudnoće.

Dojenje

Desloratidin je nađen u dojenoj novorođenčadi i dojenčadi liječenih žena. Učinak desloratidina na novorođenčad i dojenčad nije poznat. Potrebno je donijeti odluku da li prekinuti dojenje ili prekinuti odnosno suzdržati se od liječenja desloratidinom, imajući u vidu korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

Plodnost

Nema dostupnih podataka o uticaju na plodnost muškaraca i žena.

4.7. Uticaj na psihofizičku sposobnost

Temeljem kliničkih ispitivanja, desloratidin nema ili ima zanemariv uticaj na sposobnost upravljanja motornim vozilima i rukovanje mašinama. Bolesnike je potrebno obavijestiti da većina osoba neće osjetiti pospanost. Međutim, budući da postoje individualne varijacije na odgovor kod svih lijekova, preporučuje se savjetovanje bolesnicima da ne poduzimaju aktivnosti koje zahtijevaju mentalnu pozornost, kao što su upravljanje vozilima ili rukovanje mašinama, sve dok ne ustanove vlastiti odgovor na lijek.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak sigurnosnog profila

U kliničkim ispitivanjima u različitim indikacijama uključujući alergijski rinitis i hroničnu idiopatsku urtikariju, pri preporučenoj dozi od 5 mg dnevno, nuspojave desloratadina su prijavljene u 3% više ispitanika koji su primali lijek, nego u onih koji su primali placebo. Najčešći štetni događaji zabilježeni češće u ispitanika koji su uzimali lijek nego u onih koji su primali placebo bile su umor (1,2%), suha usta (0,8%) i glavobolja (0,6%).

Pedijatrijska populacija

U kliničkom ispitivanju 578 bolesnika u adolescentskoj dobi od 12-17 godina starosti najčešći štetni događaj bio je glavobolja, koja se javila u 5,9% bolesnika liječenih desloratadinom i u 6,9% bolesnika koji su primali placebo.

Tabelarni prikaz nuspojava

Učestalost nuspojava kod kliničkog ispitivanja, a koje su prijavljene kao češće nego kod placeba, i drugi nepoželjni učinci prijavljeni tokom postmarketinškog razdoblja navedeni su u sljedećoj tablici.

Učestalost je definirana kao vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ do $<1/100$), rijetko ($\geq 1/10.000$ do $<1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10.000$) i nepoznato (ne može se ustanoviti iz dostupnih podataka).

| Organski sistem | Učestalost | Nuspojave opažene uz desloratidin |
|--|--------------|---|
| Psihijatrijski poremećaji | vrlo rijetko | halucinacije |
| | nepoznata | agresija, neuobičajeno ponašanje |
| Poremećaji nervnog sistema | često | glavobolja |
| | vrlo rijetko | omaglica, somnolencija, nesаница, psihomotorna hiperaktivnost, napadaji |
| Srčani poremećaji | vrlo rijetko | tahikardija, palpitacije |
| | nepoznata | produžen QT-interval |
| Poremećaji probavnog sistema | često | suha usta |
| | vrlo rijetko | abdominalna bol, mučnina, povraćanje, dispepsija, proljev |
| Poremećaji jetre i žuči | vrlo rijetko | povišenje jetrenih enzima, povišeni bilirubin, hepatitis |
| | nepoznato | žutica |
| Poremećaji kože i potkožnog tkiva | nepoznato | fotoosjetljivost |
| Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva | vrlo rijetko | mijalgija |
| Opšti poremećaji i stanje na mjestu primjene | često | umor |
| | vrlo rijetko | reakcije preosjetljivosti (kao što su anafilaksija, angioedem, dispneja, pruritus, osip i urtikarija) |
| | nepoznato | astenija |

Pedijatrijska populacija

Drugi nepoželjni učinci prijavljeni tokom postmarketinškog razdoblja kod pedijatrijskih bolesnika s nepoznatom učestalosti uključuju produženje QT-intervalu, aritmiju i bradikardiju.

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstava lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za

formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijekodirektno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u nasoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9. Predoziranje

Profil nuspojava zbog predoziranja, kao što je uočeno tokom postmarketinške primjene, sličan je onome koji je zabilježen kod terapijskih doza, međutim, magnituda učinaka može biti veća.

Liječenje

U slučaju predoziranja treba razmotriti standardne mjere za uklanjanje neapsorbirane aktivne supstance. Preporučuje se simptomatsko i suportivno liječenje.

Desloratidin se ne uklanja hemodijalizom. Nije poznato može li se ukloniti peritonealnom dijalizom.

Simptomi

Na temelju kliničkog ispitivanja s višestrukim dozama, u kojima je primjenjivano do 45 mg desloratidina (devet puta veća doza od kliničke doze), nisu primijećeni klinički značajni učinci.

Pedijatrijska populacija

Profil nuspojava zbog predoziranja, kao što je uočeno tokom postmarketinške primjene, sličan je onome koji je zabilježen kod terapijskih doza, međutim, magnituda učinaka može biti veća.

5. FARMAKOLOŠKE OSOBINE

5.1. Farmakodinamičke osobine

Farmakoterapeutska grupa: antihistaminik, H₁ antagonist

ATC: R06AX27

Mehanizam djelovanja

Desloratadin je dugodjelujući antagonist histamina bez sedativnog učinka, sa selektivnim antagonističkim djelovanjem na periferne H₁ receptore. Nakon oralne primjene, desloratadin selektivno blokira periferne histaminske receptore H₁, budući da ta tvar ne prodire u centralni nervni sistem.

U ispitivanjima *in vitro*, desloratadin je pokazao antialergijska svojstva. Ta svojstva uključuju inhibiciju otpuštanja proinflammatoryh citokina, kao što su IL-4, IL-6, IL-8 i IL-13 iz ljudskih mastocita/ bazofila, kao i inhibiciju ekspresije adhezivske molekule P-selektin na stanicama endotela. Klinički značaj tih pojava tek se mora utvrditi.

Klinička djelotvornost i sigurnost

U kliničkom ispitivanju s višestrukim dozama, u kojem se primjenjivalo do 20 mg desloratadina dnevno tokom 14 dana, nisu primijećeni klinički ili statistički značajni kardiovaskularni učinci.

U kliničkom farmakološkom ispitivanju u kojem se desloratadin primjenjivao u dozi od 45 mg dnevno (devet puta većoj dozi od kliničke) tokom 10 dana, nije opaženo produženje QT intervala.

Nisu zabilježene klinički značajne promjene u koncentraciji desloratadina u plazmi tokom ispitivanja interakcija višestrukih doza desloratadina s ketokonazolom i eritromicinom.

Desloratadin ne prodire lako u centralni nervni sistem.

U kliničkim ispitivanjima, pri preporučenoj dozi od 5 mg dnevno, incidencija somnolencije nije bila povećana u odnosu na placebo. Desloratadin primijenjen u jednokratnoj dnevnoj dozi od 7,5 mg nije imao učinka na psihomotorne sposobnosti ispitanika u kliničkim ispitivanjima. U ispitivanju s

jednokratnom dozom koje je provedeno na odraslim osobama, desloratidin u dozi od 5 mg nije uticao na standardna mjerila uspješnosti upravljanja letjelicama, uključujući pogoršanje subjektivnog osjećaja pospanosti ili zadataka povezanih s letenjem.

U kliničkim farmakološkim ispitivanjima, istovremena primjena desloratadina i alkohola nije pojačala štetni učinak alkohola na psihofizičke sposobnosti niti pospanost. Nisu ustanovljene značajne razlike u rezultatima psihomotornih testova između skupine ispitanika koja je koristila desloratadin i one koja je koristila placebo, bez obzira jesu li uz lijek uzimali još i alkohol.

U bolesnika sa alergijskim rinitisom desloratadin je bio učinkovit u ublažavanju simptoma kao što su kihanje, curenje i svrbež nosa, kao i svrbež, suzenje i crvenilo očiju te svrbež nepca. Desloratadin je djelotvorno kontrolirao simptome tokom 24 sata.

Pedijatrijska populacija

Djelotvornost lijeka još nije jasno dokazana u ispitivanjima u bolesnika u dobi od 12 do 17 godina.

Osim uvriježene klasifikacije na sezonski i cjelogodišnji, alergijski rinitis se može dodatno klasificirati na intermitentni i perzistentni alergijski rinitis, ovisno o dužini trajanja simptoma. Intermitentni alergijski rinitis definira se kao prisustvo simptoma manje od 4 dana u sedmici ili manje od 4 sedmice.

Perzistentni alergijski rinitis definira se kao prisustvo simptoma 4 ili više dana u sedmici i prisustvo simptoma duže od 4 sedmice.

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

Hronična idiopatska urtikarija ispitivana je kao klinički model za urtikarijska stanja jer je osnovna patofiziologija slična, bez obzira na etiologiju i jer je hronične bolesnike lakše prospektivno uključivati. Budući da je oslobađanje histamina uzročni faktor u svim urtikarijskim bolestima, od desloratidina se, kako savjetuju kliničke smjernice, očekuje da bude djelotvoran u ublažavanju simptoma i kod drugih urtikarijskih stanja, a ne samo kod hronične idiopatske urtikarije.

U dvama placebo kontroliranim ispitivanjima u trajanju od 6 sedmica kod bolesnika s hroničnom idiopatskom urtikarijom, desloratidin je bio djelotvoran u ublažavanju pruritusa i smanjivanju veličine i broja urtikarija na kraju prvog intervala doziranja. Učinci su održani tokom 24-satnog intervala doziranja u svakom ispitivanju. Kao i kod drugih ispitivanja antihistaminika kod hronične idiopatske urtikarije, isključen je manji broj bolesnika koji nisu reagirali na antihistaminike. Poboljšanje pruritusa za više od 50 % zabilježen je kod 55 % bolesnika liječenih desloratidinom, u komparaciji s 19 % bolesnika liječenih placebo. Liječenje desloratidinom također je značajno smanjilo interferenciju spavanja i dnevnih funkcija, što je izmjereno skalom od četiri stepena za procjenu tih varijabli.

5.2. Farmakokinetičke osobine

Koncentracija desloratadina u plazmi postaje mjerljiva 30 minuta nakon primjene lijeka. Desloratadin se dobro apsorbira, a najvišu koncentraciju dostiže nakon približno 3 sata; terminalna faza poluživota desloratadina iznosi otprilike 27 sati. Stepent akumulacije desloratadina bio je u skladu s njegovim poluživotom (približno 27 sati) i primjenom jedanput dnevno. Bioraspoloživost desloratadina bila je razmjerna dozi u rasponu doza od 5 mg do 20 mg.

U farmakokinetičkom ispitivanju u kojem su demografski podaci ispitanika bili uporedivi s podacima opšte populacije sa SAR-om, 4% ispitanika imalo je višu koncentraciju desloratadina u plazmi. Taj postotak može varirati ovisno o rasi. Najviša izmjerena koncentracija desloratadina u plazmi bila je oko tri puta viša od uobičajene nakon otprilike 7 sati od uzimanja lijeka, uz terminalnu fazu poluživota od oko 89 sati. Profil neškodljivosti u ovih ispitanika nije se razlikovao od opšte populacije.

Distribucija

Desloratidin se umjereno veže (83 % - 87 %) za proteine plazme. Ne postoji dokaz za klinički značajno nakupljanje lijeka nakon doziranja desloratidina jedanput dnevno (5 mg do 20 mg) tokom 14 dana.

Biotransformacija

Budući da enzimi odgovorni za metabolizam desloratidina nisu još identificirani, ne mogu se isključiti neke interakcije s drugim lijekovima. Desloratidin ne inhibira CYP3A4 *in vivo*, a *in vitro* ispitivanja su pokazala da lijek ne inhibira CYP2D6 te da nije supstrat niti inhibitor P-glikoproteina.

Eliminacija

U ispitivanju pojedinačne doze, desloratidin primijenjen u dozi od 7,5 mg nije uticao na hranu (punomasni, visokokalorični doručak) na raspoloživost desloratidina. U drugom ispitivanju, sok grejpa nije uticao na raspoloživost desloratidina.

Bolesnici s oštećenom funkcijom bubrega

Farmakokinetika desloratadina kod bolesnika s hroničnom insuficijencijom bubrega (CRI) uspoređivana je s farmakokinetikom kod zdravih osoba u ispitivanju s jednokratnom dozom i ispitivanju s višekratnom dozom. U ispitivanju s jednokratnom dozom, izloženost na desloratidin bila je približno 2 puta veća kod osoba s blagom CRI i oko 2,5 puta veća kod osoba s teškom CRI nego kod zdravih ispitanika. U ispitivanju s višekratnom dozom, stanje dinamičke ravnoteže (steady state) postignuto je nakon 11. dana, a u komparaciji sa zdravim ispitanicima izloženost na desloratidin bila je ~1,5 puta veća kod osoba s blagom ili umjerenom CRI i ~2,5 puta veća kod osoba s teškom CRI. U oba ispitivanja promjene u izloženosti (AUC i Cmax) desloratidina i 3-hidroksidesloratidina nisu bile klinički značajne.

5.3. Pretkliničke studije o bezbjednosti lijeka

Desloratadin je primarni aktivni metabolit loratadina. Neklinička ispitivanja sa desloratadinom i loratadinom pokazala su da nema kvalitativnih niti kvantitativnih razlika u profilu toksičnosti desloratadina i loratadina, pri uporedivoj razini izloženosti desloratadinu.

Neklinički podaci koji se temelje na konvencionalnim ispitivanjima farmakološke neškodljivosti, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti te reproduktivne toksičnosti pokazuju da desloratadin ne nosi poseban rizik za ljude.

U ispitivanjima provedenima s loratadinom i desloratadinom dokazano je da lijek nema kancerogenog potencijala.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

- kalcijum hidrogen fosfat dihidrat,
- mikrokristalna celuloza,
- preželatinizirani škrob,
- talk,
- natrijum stearil fumarat

Film: hidroksipropilmetilceluloza, PEG 400, Opadry II blue, prečišćena voda

6.2. Inkopatibilnosti

Nema poznatih inkopatibilnosti.

6.3. Rok upotrebe

Rok upotrebe 3 godine.

6.4. Specijalni zahtjevi čuvanja lijeka

DELOR film tablete čuvati na temperaturi do 25°C u originalnom pakovanju, izvan dohvata djece!
Ne postoje specijalni zahtjevi čuvanja.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

)
Kartonska kutija lijeka sa 10 tableta od 5 mg desloratadina u blister pakovanju (1 blister x 10 tableta)

6.6. Specijalna upozorenja za odlaganje neupotrijebljenih lijekova ili otpadnih materija dobijenih iz lijekova

Postupak sa neupotrijebljenim lijekovima i otpadnim materijama dobijenih iz ovih lijekova vrši se prema propisima za rukovanje i odlaganje farmaceutskog otpada.

6.7. Režim izdavanja

Lijek se izdaje na ljekarski recept

7. PROIZVOĐAČ (administrativno sjedište)

ZADA Pharmaceuticals d.o.o., Donji Bistarac, Lukavac, Bosna i Hercegovina.

PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA (mjesto puštanja lijeka u promet)

ZADA Pharmaceuticals d.o.o., Donji Bistarac, Lukavac, Bosna i Hercegovina.

NOSILAC ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

ZADA Pharmaceuticals d.o.o., Donji Bistarac, Lukavac, Bosna i Hercegovina.

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O S TAVLJANJU LIJEKA U PROMET:

04-07.3-2-7937/17 od 21.12.2017.