

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Denovals, 0,5 mg/ml, roztwór doustny

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml roztworu doustnego zawiera 0,5 mg desloratadyny.

Substancja pomocnicza: Produkt leczniczy zawiera sorbitol (E 420) w ilości 103 mg/ml.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór doustny

Denovals jest przezroczystym, bezbarwnym roztworem bez jakichkolwiek cząstek.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Denovals jest wskazany w celu łagodzenia objawów związanych z:

- alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa (patrz punkt 5.1),
- pokrzywką (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Denovals może być przyjmowany niezależnie od posiłków w celu złagodzenia objawów związanych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa (w tym okresowym i przewlekłym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa) i pokrzywką (patrz punkt 5.1).

Lekarz przepisujący powinien zdawać sobie sprawę, że większość przypadków zapalenia błony śluzowej nosa u dzieci w wieku poniżej 2 lat jest spowodowana zakażeniem (patrz punkt 4.4) i brak jest danych dotyczących leczenia infekcyjnego zapalenia błony śluzowej nosa produktem Denovals.

Dzieci w wieku od 1 roku do 5 lat: 2,5 ml (1,25 mg) roztworu doustnego Denovals raz na dobę.

Dzieci w wieku od 6 do 11 lat: 5 ml (2,5 mg) roztworu doustnego Denovals raz na dobę.

Dorośli i młodzież (w wieku 12 lat i więcej): 10 ml (5 mg) roztworu doustnego Denovals raz na dobę.

Nie ma wystarczających danych klinicznych dotyczących skuteczności desloratadyny u młodzieży w wieku od 12 do 17 lat (patrz punkty 4.8 i 5.1).

Okresowe alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa (objawy występują krócej niż 4 dni w tygodniu lub krócej niż przez 4 tygodnie) należy leczyć biorąc pod uwagę ocenę historii choroby pacjenta. Leczenie należy przerwać po ustąpieniu objawów i wznowić w momencie ich ponownego wystąpienia.

W przewlekłym alergicznym zapaleniu błony śluzowej nosa (objawy występują przez 4 lub więcej dni w tygodniu i przez dłużej niż 4 tygodnie) można zalecić pacjentowi kontynuowanie leczenia w okresie

narażenia na alergen.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, lub na loratadynę.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nie określono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania desloratadyny w postaci roztworu doustnego u dzieci w 1. roku życia.

Odróżnienie alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa od innych postaci zapalenia błony śluzowej nosa jest szczególnie trudne u dzieci w wieku poniżej 2 lat. Pod uwagę należy wziąć brak objawów zakażenia górnych dróg oddechowych lub zmian organicznych, jak również wywiad, badanie przedmiotowe oraz odpowiednie badania laboratoryjne i testy skórne.

Około 6% dorosłych i dzieci w wieku od 2 do 11 lat ma fenotypowo spowolniony metabolizm desloratadyny i są narażeni na większą ekspozycję (patrz punkt 5.2). Bezpieczeństwo stosowania desloratadyny u dzieci w wieku od 2 do 11 lat, które mają spowolniony metabolizm, jest takie samo jak u dzieci z normalnym metabolizmem.

Nie badano działania desloratadyny u dzieci w wieku < 2 lat, które mają spowolniony metabolizm. Desloratadynę należy stosować ostrożnie w przypadku ciężkiej niewydolności nerek (patrz punkt 5.2).

Produkt leczniczy zawiera sorbitol; dlatego pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub niedoborem sacharazy-izomaltazy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

W badaniach klinicznych, w których równocześnie z desloratadyną w postaci tabletek podawano erytromycynę lub ketokonazol, nie obserwowano klinicznie istotnych interakcji (patrz punkt 5.1).

W farmakologicznym badaniu klinicznym desloratadyna w postaci tabletek przyjmowana jednocześnie z alkoholem nie nasilała działania alkoholu zaburzającego sprawność psychoruchową (patrz punkt 5.1).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

W badaniach na zwierzętach desloratadyna nie miała działania teratogennego. Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego w czasie ciąży. Z tego względu nie zaleca się stosowania produktu Denovals w czasie ciąży.

Desloratadyna jest wydzielana do mleka matki, dlatego nie zaleca się stosowania produktu Denovals u kobiet karmiących piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

W badaniach klinicznych, w których oceniano zdolność prowadzenia pojazdów, nie stwierdzono osłabienia sprawności u pacjentów otrzymujących desloratadynę. Jednakże pacjentów należy poinformować, że bardzo rzadko, u niektórych osób występuje senność, która może wpływać na ich zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

W badaniach klinicznych u dzieci, desloratadynę w postaci syropu podawano ogółem 246

dzieciom w wieku od 6 miesięcy do 11 lat. Ogólna liczba działań niepożądanych u dzieci w wieku od 2 do 11 lat była podobna w grupie otrzymującej desloratadynę i w grupie placebo. U niemowląt i dzieci w wieku od 6 do 23 miesięcy najczęstszymi działaniami niepożądanymi, zgłaszanymi częściej niż w grupie placebo, były: biegunka (3,7%), gorączka (2,3%) i bezsenność (2,3%). W dodatkowym badaniu przeprowadzonym u dzieci w wieku od 6 do 11 lat, którym podawano desloratadynę w postaci roztworu doustnego w dawce pojedynczej 2,5 mg, nie zgłaszano działań niepożądanych.

W badaniach klinicznych, w których brali udział dorośli i młodzież, w zakresie badanych wskazań, w tym w alergicznym zapaleniu błony śluzowej nosa i w przewlekłej pokrzywce idiopatycznej, po podaniu desloratadyny w zalecanej dawce, działania niepożądane wystąpiły u 3% pacjentów więcej niż u tych, którzy otrzymywali placebo. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi, występującymi częściej niż w grupie placebo, były: uczucie zmęczenia (1,2%), suchość w jamie ustnej (0,8%) i bóle głowy (0,6%).

Inne działania niepożądane obserwowane bardzo rzadko po wprowadzeniu leku do obrotu, wymieniono w poniższej tabeli.

Zaburzenia psychiczne	Omamy
Zaburzenia układu nerwowego	Zawroty głowy, senność, bezsenność, pobudzenie psychoruchowe, drgawki
Zaburzenia serca	Tachykardia, kołatanie serca
Zaburzenia żołądka i jelit	Bóle brzucha, nudności, wymioty, niestrawność, biegunka
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, zwiększenie stężenia bilirubiny, zapalenie wątroby
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból mięśni
Zaburzenia ogólne	Reakcje nadwrażliwości (takie jak: anafilaksja, obrzęk naczynioruchowy, duszność, świąd, wysypka i pokrzywka)

4.9 Przedawkowanie

W przypadku przedawkowania należy rozważyć zastosowanie standardowego postępowania mającego na celu usunięcie niewchłoniętej substancji czynnej. Zaleca się leczenie objawowe i podtrzymujące.

Na podstawie badania klinicznego z zastosowaniem zwielowkrotnionej dawki u dorosłych i młodzieży, którym podawano do 45 mg desloratadyny (dawka 9 razy większa od dawki leczniczej), nie stwierdzono klinicznie istotnych działań.

Desloratadyna nie jest wydalana na drodze hemodializy. Nie wiadomo, czy jest ona wydalana drogą dializy otrzewnowej.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki przeciwhistaminowe do stosowania ogólnego, kod ATC: R06A X27

Desloratadyna jest pozbawionym działania uspokajającego, długo działającym antagonistą histaminy wykazującym selektywną antagonistyczną aktywność wobec obwodowych receptorów H₁. Po podaniu doustnym desloratadyna selektywnie hamuje obwodowe receptory histaminowe H₁, ponieważ nie przenika do ośrodkowego układu nerwowego.

Badania *in vitro* wykazały przeciwalergiczne właściwości desloratadyny. Obejmują one hamowanie uwalniania cytokin indukujących reakcję zapalną, takich jak IL-4, IL-6, IL-8 i IL-13, z ludzkich komórek tucznych i granulocytów zasadochłonnych, jak również hamowanie ekspresji białka adhezyjnego selektyny P na powierzchni komórek śródbłonna. Kliniczne znaczenie tych obserwacji nie zostało jeszcze potwierdzone.

Skuteczność desloratadyny w postaci roztworu doustnego nie była badana w oddzielnych badaniach klinicznych w populacji dzieci. Jednakże bezpieczeństwo stosowania desloratadyny w postaci syropu, który zawiera takie samo stężenie desloratadyny, wykazano w trzech badaniach z udziałem dzieci. Dzieci w wieku od 1 roku do 11 lat, które zakwalifikowano do leczenia przeciwhistaminowego, otrzymywały desloratadynę w dobowej dawce 1,25 mg (od 1 roku życia do 5 lat) lub 2,5 mg (od 6 do 11 lat). Lek był dobrze tolerowany, co potwierdziły wyniki badań laboratoryjnych, pomiary parametrów życiowych oraz zapisy EKG, w tym ocena QTc. W przypadku stosowania leku w dawkach zalecanych stężenia desloratadyny w osoczu były podobne w grupie dzieci i dorosłych (patrz punkt 5.2). Ponieważ przebieg alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i przewlekłej pokrzywki idiopatycznej, jak i profil działania desloratadyny jest podobny u dorosłych i u dzieci, dane dotyczące skuteczności stosowania desloratadyny u dorosłych mogą być ekstrapolowane na populację dziecięcą.

W badaniu klinicznym u dorosłych i młodzieży z zastosowaniem zwielowokrotnionej dawki, w którym podawano do 20 mg desloratadyny na dobę przez 14 dni, nie zaobserwowano statystycznie lub klinicznie istotnego wpływu na układ krążenia. W farmakologicznym badaniu klinicznym, przeprowadzonym u dorosłych i młodzieży, w którym desloratadynę podawano w dawce 45 mg na dobę (dawka 9 razy większa od dawki leczniczej) przez 10 dni, nie odnotowano wydłużenia odstępu QTc.

Desloratadyna nie przenika łatwo do ośrodkowego układu nerwowego. W kontrolowanych badaniach klinicznych po podaniu zalecanej dawki 5 mg na dobę u dorosłych i młodzieży, senność występowała nie częściej niż w grupie placebo. W badaniach klinicznych desloratadyna w postaci tabletek podawana u dorosłych i młodzieży w dawce 7,5 mg jeden raz na dobę nie wpływała na aktywność psychoruchową. Przeprowadzone u dorosłych badanie z zastosowaniem pojedynczej dawki wskazuje, że desloratadyna w dawce 5 mg nie wpływa na podstawowe umiejętności pilotowania, w tym na nasilenie subiektywnie odczuwanej senności lub na wykonywanie zadań związanych z pilotowaniem.

W farmakologicznych badaniach klinicznych u dorosłych jednoczesne podawanie desloratadyny z alkoholem nie nasilało zaburzeń sprawności psychoruchowej wywołanych przez alkohol ani nie zwiększało senności. Nie odnotowano istotnych różnic w wynikach testów aktywności psychoruchowej pomiędzy grupami otrzymującymi desloratadynę i placebo, niezależnie od tego, czy podawane były z alkoholem, czy bez alkoholu.

W badaniach interakcji po wielokrotnym podaniu ketokonazolu i erytromycyny nie obserwowano klinicznie istotnych zmian stężenia desloratadyny w osoczu.

Nie prowadzono badań dotyczących skuteczności desloratadyny w postaci syropu u dzieci w wieku poniżej 12 lat.

U osób dorosłych i młodzieży z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa desloratadyna w postaci tabletek skutecznie łagodziła takie objawy, jak kichanie, świąd i wydzielina z nosa, a także świąd, łzawienie i zaczerwienienie oczu oraz świąd podniebienia. Desloratadyna skutecznie łagodziła objawy przez 24 godziny. Skuteczność desloratadyny w postaci tabletek nie została wyraźnie wykazana w badaniach klinicznych wśród młodzieży w wieku od 12 do 17 lat.

Oprócz ustalonego podziału na sezonowe i całoroczne, alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa można podzielić, w zależności od czasu trwania objawów, na okresowe alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa i przewlekłe alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa. O okresowym alergicznym zapaleniu błony śluzowej nosa mówimy, gdy objawy występują krócej niż 4 dni w tygodniu lub krócej niż przez 4 tygodnie. O przewlekłym alergicznym zapaleniu błony śluzowej nosa mówimy, gdy objawy występują przez 4 lub więcej dni w tygodniu i przez dłużej niż 4 tygodnie.

Desloratadyna w postaci tabletek była skuteczna w łagodzeniu objawów sezonowego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa, co wykazano na podstawie kwestionariusza oceniającego jakość życia w przypadku zapalenia błony śluzowej nosa i spojówek. Największą poprawę obserwowano w zakresie realnych problemów i codziennej aktywności ograniczanej przez objawy.

Badaniu poddano przewlekłą pokrzywkę idiopatyczną, którą potraktowano jako kliniczny model zaburzeń o charakterze pokrzywki, ze względu na podobną patofizjologię leżącą u podłoża tych stanów, niezależnie od ich etiologii, a także ze względu na możliwość łatwiejszej kwalifikacji prospektywnej przewlekłe chorych pacjentów. Ze względu na to, że uwalnianie histaminy jest czynnikiem, który powoduje wystąpienie wszystkich chorób pokrzywkowych, można oczekiwać, że desloratadyna będzie wykazywała skuteczne działanie w łagodzeniu objawów innych rodzajów pokrzywek, nie tylko przewlekłej pokrzywki idiopatycznej, zgodnie z klinicznymi zaleceniami.

W dwóch, kontrolowanych placebo, trwających sześć tygodni badaniach, w których brali udział pacjenci z przewlekłą pokrzywką idiopatyczną, desloratadyna skutecznie łagodziła świąd oraz zmniejszała rozmiar i liczbę zmian pokrzywkowych, zanim podano drugą dawkę. W każdym badaniu działanie utrzymywało się dłużej niż 24-godzinny odstęp między dawkami. Tak jak w przypadku innych badań leków przeciwhistaminowych u pacjentów z przewlekłą pokrzywką idiopatyczną, wykluczono niewielką grupę pacjentów, którzy nie reagują na leczenie przeciwhistaminowe. Ponad 50% poprawę w odniesieniu do występującego świądu, obserwowano u 55% pacjentów leczonych desloratadyną w porównaniu do 19% pacjentów, którym podawano placebo. Leczenie desloratadyną także znacznie zmniejszyło zaburzenia snu i funkcjonowania w ciągu dnia, mierzone w czteropunktowej skali stosowanej dla oceny tych zmiennych.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Stężenia desloratadyny w osoczu można oznaczyć u dorosłych i młodzieży w ciągu 30 minut po podaniu. Desloratadyna wchłania się dobrze, a maksymalne stężenie osiągnęte jest po około 3 godzinach. Okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi około 27 godzin. Stopień kumulacji desloratadyny był odpowiedni do jej okresu półtrwania (około 27 godzin) i częstości podawania - raz na dobę. Biodostępność desloratadyny była proporcjonalna do dawki w zakresie 5 mg – 20 mg.

W serii badań farmakokinetycznych i badań klinicznych stwierdzono występowanie większych stężeń desloratadyny u 6% badanych. Częstość występowania fenotypu o spowolnionym metabolizmie była porównywalna u dorosłych (6%) i dzieci w wieku od 2 do 11 lat (6%), i w obu populacjach większa wśród rasy czarnej (18% dorośli, 16% dzieci) niż rasy kaukaskiej (2% dorośli, 3% dzieci).

W badaniu farmakokinetycznym po wielokrotnym podaniu leku w postaci tabletek zdrowym, dorosłym ochotnikom stwierdzono cztery przypadki spowolnienia metabolizmu desloratadyny. U tych osób stężenie C_{max} , występujące po około 7 godzinach, było około 3 razy większe, a okres półtrwania w fazie eliminacji wynosił około 89 godzin.

Podobne parametry farmakokinetyczne stwierdzono w badaniu po wielokrotnym podaniu leku w postaci syropu dzieciom ze spowolnionym metabolizmem, z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa, w wieku od 2 do 11 lat. Ekspozycja (AUC) na desloratadynę była około 6 razy większa, C_{max} występowało po 3-6 godzinach i było około od 3 do 4 razy większe, a okres półtrwania w fazie eliminacji wynosił około 120 godzin.

Ekspozycja u dorosłych i dzieci ze spowolnionym metabolizmem była jednakowa, gdy podawano odpowiednie do wieku dawki. Ogólny profil bezpieczeństwa nie różnił się u takich pacjentów od profilu w populacji ogólnej.

Nie badano działania desloratadyny u dzieci ze spowolnionym metabolizmem w wieku < 2 lat. Desloratadyna umiarkowanie wiąże się z białkami osocza (83% - 87%). Brak dowodów na klinicznie istotną kumulację substancji czynnej, desloratadyny podawanej raz na dobę u dorosłych i młodzieży (dawki 5 mg do 20 mg) przez 14 dni.

W skrzyżowanym badaniu z zastosowaniem pojedynczej dawki desloratadyny wykazano, że syrop i tabletki są biorównoważne. Ponieważ roztwór doustny zawiera takie samo stężenie desloratadyny, nie było wymagane przeprowadzenie badań biorównoważności i dlatego można przyjąć, że może on zastępować lek w postaci syropu czy tabletek.

W innych badaniach z zastosowaniem pojedynczej dawki, podczas stosowania leku w dawkach zalecanych wykazano, że wartości AUC oraz C_{max} u dzieci otrzymujących desloratadynę są porównywalne do obserwowanych u dorosłych, którym podawano desloratadynę w postaci syropu w dawce 5 mg.

Nie zidentyfikowano jeszcze enzymu odpowiedzialnego za metabolizm desloratadyny, w związku z tym nie można wykluczyć interakcji z innymi produktami leczniczymi. Desloratadyna nie hamuje CYP3A4 *in vivo*, a przeprowadzone badania *in vitro* wskazują, że lek nie hamuje CYP2D6 i nie jest ani substratem, ani inhibitorem glikoproteiny P.

W badaniu po jednorazowym podaniu dawki 7,5 mg desloratadyny, nie stwierdzono wpływu pokarmu (wysokotłuszczowe, wysokokaloryczne śniadanie) na dystrybucję desloratadyny. W innym badaniu nie stwierdzono wpływu soku grejpfrutowego na dystrybucję desloratadyny.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Desloratadyna jest głównym czynnym metabolitem loratadyny. Badania niekliniczne z zastosowaniem desloratadyny i loratadyny wykazały brak ilościowych i jakościowych różnic w profilu toksyczności desloratadyny i loratadyny przy porównywalnych poziomach narażenia na desloratadynę.

Dane niekliniczne na temat desloratadyny, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności i toksycznego wpływu na reprodukcję, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka. Nie wykazano działania rakotwórczego w badaniach z desloratadyną i loratadyną.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sorbitol ciekły, niekrystalizujący (E 420)
Glikol propylenowy
Kwas cytrynowy jednowodny
Sodu cytrynian
Hypromeloza 2910
Sukraloza
Disodu edetynian
Aromat Tutti frutti
Woda oczyszczona

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

30 miesięcy
Po pierwszym otwarciu należy zużyć w ciągu 2 miesięcy.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Denovals 0,5 mg/ml roztwór doustny jest dostępny w pięciu różnych wielkościach opakowań 50, 60, 100, 120 i 150 ml. Opakowanie stanowi butelka ze szkła oranżowego typu III zamknięta zakrętką z wielowarstwową polietylenową wkładką i zabezpieczeniem przed dostępem dzieci. Roztwór o objętości 50 i 60 ml rozlewany jest w butelki o pojemności 60 ml, 100 ml w butelki 100 ml, 120 ml w butelki 125 ml, a 150 ml w butelki 150 ml. Butelki są następnie pakowane w pudełka tekturowe. Do każdego opakowania jest dołączona łyżka miarowa umożliwiająca odmierzenie 2,5 ml i 5 ml roztworu doustnego lub strzykawka doustna o objętości 5 ml z podziałką 0,5 ml. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Specifar S.A.
1, 28 Octovriou, Ag. Varvara
12351 Ateny
Grecja

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO