

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Escontral direkt, 2,5 mg, oralne disperzibilne tablete

INN: desloratadin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna oralna disperzibilna tableta sadrži 2,5 mg desloratadina.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom:

Jedna oralna disperzibilna tableta sadrži 1,5 mg aspartama (E951).

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Oralna disperzibilna tableta

Okrugla, ravna tableta ružičaste boje sa fasetiranim ivicama i sa oznakom "2.5" na jednoj strani tablete, prečnika 6,4 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Escontral direkt je indikovano kod odraslih, adolescenata uzrasta 12 godina i starijih i dece uzrasta od 6 do 11 godina za ublažavanje simptoma povezanih sa:

- alergijskim rinitisom (videti odeljak 5.1)
- urtikarijom (videti odeljak 5.1).

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Odrasli i adolescenti (uzrasta 12 godina i stariji):

Preporučena doza leka Escontral direkt su dve oralne disperzibilne tablete od 2,5mg koje treba rastopiti u ustima jednom dnevno.

Pedijatrijska populacija

Deca uzrasta od 6 do 11 godina:

Preporučena doza leka je jedna Escontral direkt oralno disperzibilna tableta 2,5 mg koju treba rastopiti u ustima jednom dnevno.

Nije dokazana bezbednost i efikasnost primene Escontral direkt orodisperzibilnih tableta od 2,5 mg kod dece mlađe od 6 godina. Nisu dostupni podaci

Iskustva iz kliničkih ispitivanja efikasnosti primene desloratadina kod dece uzrasta od 6 do 11 godina su ograničena (videti odeljak 5.2).

Iskustva iz kliničkih ispitivanja efikasnosti primene desloratadina kod adolescenata uzrasta od 12 do 17 godina su ograničena (videti odeljke 4.8 i 5.1).

Lečenje intermitentnog alergijskog rinitisa (simptomi su prisutni manje od 4 dana u toku nedelje ili traju kraće od 4 nedelje) se sprovodi na osnovu anamneze pacijenata, a lečenje se može prekinuti nakon prestanka simptoma i opet započeti ukoliko se simptomi ponovo jave. Lečenje perzistentnog alergijskog rinitisa (simptomi su prisutni 4 ili više dana u toku nedelje ili traju duže od 4 nedelje) može biti kontinuirano tokom celog perioda izloženosti pacijenta alergenu.

Način primene

Lek je namenjen za oralnu upotrebu.

Doza se može uzeti sa hranom ili bez nje.

Neophodno je pažljivo otvoriti blister i izvaditi oralnu disperzibilnu tabletu vodeći računa da se ne zdrobi. Staviti oralnu disperzibilnu tabletu u usta da se polako rastopi. Nije potrebna voda, niti bilo koja druga tečnost da bi se progutala doza. Doza mora biti uzeta odmah nakon otvaranja blistera.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci koje ulaze u sastav leka (videti odeljak 6.1) ili na loratadin.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

U slučaju teške renalne insuficijencije, lek Escontral direkt treba oprezno primenjivati (videti odeljak 5.2).

Desloratadin treba primenjivati sa oprezom kod pacijenata koji u svojoj ili porodičnoj istoriji bolesti imaju epileptične napade, a uglavnom maloj deci, budući da su više podložni razvoju novih konvulzija pod terapijom desloratadinom. Zdrastveni radnici mogu razmotriti prekid terapije desloratadinom kod pacijenata koji su tokom lečenja doživeli konvulziju.

Lek Escontral direkt 2,5 mg oralna disperzibilna tableta sadrži aspartam, izvor fenilalanina. Fenilalanin može biti štetan za osobe sa fenilketonurijom.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Nisu zapažene klinički značajne interakcije u kliničkim ispitivanjima istovremene primene desloratadina sa eritomicinom ili ketokonazolom (videti odeljak 5.1).

Pedijatrijska populacija

Studije interakcija sprovedene su samo kod odraslih.

U kliničkom farmakološkom ispitivanju desloratadin oralne disperzibilne tablete primenjene istovremeno sa alkoholom, nije pojačala negativno dejstvo alkohola na psihomotorne sposobnosti (videti odeljak 5.1). Međutim, u postmarketinškom periodu, prijavljeni su slučajevi intolerancije na alkohol i intoksikacije. Zbog toga se savetuje poseban oprez ukoliko se lek upotrebljava istovremeno sa alkoholom.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Brojni podaci o upotrebi desloratadina kod trudnica (više od 1000 trudnoća) ne ukazuju na malformativne niti fetoneonatalne toksične efekte desloratadina. Studije na životinjama ne pokazuju direktni ili indirektni štetni efekat u pogledu reproduktivne toksičnosti (videti odeljak 5.3). Kao mera opreza, upotreba leka Escontral direkt se ne preporučuje tokom trudnoće.

Dojenje

Desloratadin je identifikovan kod novorođenčadi/odojčadi koja sisaju, a čije su majke na terapiji ovim lekom. Efekat desloratadina na novorođenčad/odojčad nije poznat. Odluka da li treba prekinuti sa dojenjem ili prekinuti terapiju lekom desloratadin mora se doneti na osnovu procene koristi dojenja za dete i koristi terapije lekom desloratadin za majku.

Plodnost

Nisu dostupni podaci o uticaju leka na plodnost kod muškaraca i žena.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Desloratadin nema ili ima zanemarljiv uticaj na sposobnost upravljanja vozilom i rukovanja mašinama, na osnovu rezultata kliničkih ispitivanja. Pacijente treba informisati da se kod većine ljudi ne javlja pospanost. Međutim, kako postoje individualne varijacije u odgovoru na različite lekove, pacijentima se savetuje da se ne uključuju u aktivnosti koje zahtevaju mentalnu budnost, kao što je vožnja automobila ili rukovanje mašinama, dok ne utvrde kako ovaj lek na njih deluje.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

U kliničkim ispitivanjima, desloratadin se u obliku sirupa primenjivao u pedijatrijskoj populaciji. Ukupna incidenca neželjenih dejstava bila je slična u grupama koje su uzimale desloratadin sirup i onima koje su uzimale placebo i nije se značajnije razlikovala od bezbednosnog profila kod odraslih pacijenata.

U kliničkim ispitivanjima u kojima su bili ispitivani pacijenti sa različitim indikacijama za primenu leka, uključujući alergijski rinitis i hroničnu idiopatsku urtikariju, pri primeni preporučene dozi od 5 mg dnevno, neželjena dejstva na desloratadin su prijavljena kod 3 % više pacijenata koji su primali lek u odnosu na one koji su primali placebo. Najčešće neželjene reakcije koje su prijavljivane kod pacijenata koji su primali lek u odnosu na one koji su primali placebo bile su umor (1,2%), suva usta (0,8%) i glavobolja (0,6%).

Pedijatrijska populacija

U kliničkom ispitivanju sa 578 pacijenta, uzrasta od 12 do 17 godina, najčešći neželjeni događaj je bila glavobolja koja se javila kod 5,9% pacijenata lečenih desloratadinom i 6,9% pacijenata koji su primali placebo.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Učestalost neželjenih reakcija prijavljenih u kliničkim studijama u odnosu na placebo i druge neželjene reakcije prijavljene tokom postmarketinškog perioda navedena su u tabeli.

Učestalosti su definisane kao veoma česte ($\geq 1/10$), česte ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), povremene ($\geq 1/1,000$ do $< 1/100$), retke ($\geq 1/10,000$ do $< 1/1,000$), veoma retke ($< 1/10,000$) i nepoznata učestalost (ne može se odrediti na osnovu dostupnih podataka).

Klasa sistema organa	Učestalost	Neželjena dejstva
Poremećaj metabolizma i	Nepoznata	Povećan apetit

ishrane		
Psihijatrijski poremećaji	Veoma retko Nepoznato	Halucinacije Abnormalno neuobičajeno ponašanje i agresija
Poremećaji nervnog sistema	Često Veoma retko	Glavobolja Vrtoglavica, somnolencija, nesanica, psihomotorna hiperaktivnost, epileptični napadi
Kardiološki poremećaji	Veoma retko Nepoznato	Tahikardija, palpitacije Produženje QT intervala
Gastrointestinalni poremećaji	Često Veoma retko	Suva usta Abdominalni bol, mučnina, povraćanje, dispepsija, dijareja
Hepatobilijarni poremećaji	Veoma retko Nepoznato	Povećani nivoi enzima jetre, povećane vrednosti bilirubina, Hepatitis Žutica
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Nepoznato	Fotosenzitivnost
Poremećaji mišićno- koštanog sistema i vezivnog tkiva	Veoma retko	Mijalgija
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Često Veoma retko Nepoznato	Umor Reakcije preosetljivosti (poput anafilakse, angioedema, dispneje, pruritusa, osipa i urtikarije) Astenija
Ispitivanja	Nepoznato	Povećana telesna masa

Pedijatrijska populacija

Ostala neželjena dejstva nepoznate učestalosti prijavljene kod pedijatrijskih pacijenata u toku postmarketinškog perioda uključivale su produženje QT intervala, aritmiju i bradikardiju, abnormalno ponašanje i agresija.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Profil neželjenih događaja povezanih sa predoziranjem, zapažen tokom postmarketinškog perioda, bio je sličan onom koji je primećen pri primeni terapijskih doza, ali sa jače izraženim efektima.

Terapija

U slučaju predoziranja, primeniti standardne mere za uklanjanje neresorbovane aktivne supstance. Preporučuje se simptomatska i suportivna terapija.

Desloratadin se ne može ukloniti iz organizma hemodijalizom; nije poznato da li se može ukloniti peritonealnom dijalizom.

Simptomi

U kliničkim ispitivanjima višestrukog doziranja leka, u kojima su primenjivane doze do ukupno 45 mg desloratadina (doze devet puta veće od kliničkih), nisu primećeni klinički značajni efekti.

Pedijatrijska populacija

Profil neželjenih događaja povezanih sa predoziranjem, zapaženih nakon stavljanja leka u promet, bio je sličan onom koji je primećen pri primeni terapijskih doza, samo što opseg neželjenih efekata može biti više izražen.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Ostali antihistaminici za sistemsku primenu – H1 antagonist

ATC šifra: R06AX27

Mehanizam dejstva

Desloratadin je nesedativni, dugodelujući histaminski antagonist koji ima selektivno antagonističko delovanje na periferne H1 receptore. Nakon oralne primene, desloratadin selektivno blokira periferne histaminske H1 receptore, budući da ne prodire u centralni nervni sistem.

U istraživanjima *in vitro*, desloratadin je pokazao antialergijska svojstva. To uključuje inhibiciju oslobađanja proinflammatoryh citokina kao što su IL-4, IL-6, IL-8 i IL-13 iz ljudskih mastocita i bazofila, kao i inhibiciju ekspresije adhezionog molekula P-selektin na ćelijama endotela. Klinički značaj ovih zapažanja tek se mora utvrditi.

Klinička efikasnost i bezbednost

U ispitivanju primene višestrukih doza, desloratadin oralne disperzibilne tablete se dobro podnose.

Dokazano je da je preporučena doza 5 mg desloratadin oralnih disperzibilnih tableta bioekvivalentna formulaciji desloratadina u obliku konvencionalne desloratadin tablete od 5 mg. Zbog toga treba očekivati istu efikasnost oralnih disperzibilnih tableta kao kod primene desloratadin tableta.

U kliničkom ispitivanju višestrukog doziranja leka kod odraslih i adolescenata, gde je primenjivano ukupno do 20 mg desloratadina na dan, tokom 14 dana, nisu primećeni klinički ili statistički značajni kardiovaskularni efekti. U kliničko-farmakološkom ispitivanju kod odraslih i adolescenata gde se desloratadin primenjivao u dozi od 45 mg dnevno (devet puta veća doza od kliničke) tokom 10 dana, nije primećeno produženje QTc intervala.

Nisu zabeležene klinički značajne promene u koncentraciji desloratadina u plazmi tokom kliničkih ispitivanja, interakcija ponovljenih doza desloratadina sa ketokonazolom i eritromicinom.

Desloratadin ne prodire lako u centralni nervni sistem. U kontrolisanim kliničkim ispitivanjima, pri preporučenoj dozi za odrasle i adolescente od 5 mg dnevno, incidenca pospanosti nije bila povećana u odnosu na placebo. U kliničkim ispitivanjima, desloratadin tablete primenjene kod odraslih i adolescenata u pojedinačnoj dnevnoj dozi od 7,5 mg nisu uticale na psihomotorne sposobnosti ispitanika. U ispitivanjima efekta pojedinačne doze desloratadin tableta od 5 mg kod odraslih, lek nije uticao na standardne parametre za procenu sposobnosti pilotiranja, uključujući egzacerbaciju subjektivnog osećaja pospanosti ili zadatke vezane za pilotiranje.

U kliničko-farmakološkim ispitivanjima kod odraslih, istovremena primena desloratadina i alkohola nije pojačala štetan uticaj alkohola na psihofizičke sposobnosti kao ni pospanost. Nisu primećene značajne razlike u rezultatima psihomotornih testova između grupa ispitanika koja je primala desloratadin i one koja je primala placebo, bez obzira da li su tokom terapije uzimali i alkohol.

Kod pacijenata sa alergijskim rinitisom, desloratadin tablete su bile efikasnije u olakšavanju sledećih simptoma: kijanje, svrab i curenje iz nosa, kao i svrab, suzenje i crvenilo oka, i svrab nepca. Desloratadin tablete su efikasno kontrolisale simptome tokom 24 sata.

Pedijatrijska populacija

Efikasnost desloratadin tableta još nije jasno dokazana u ispitivanjima na adolescentnim bolesnicima uzrasta od 12 do 17 godina.

Osim ustanovljene klasifikacije na sezonski i celogodišnji, alergijski rinitis se može dodatno klasifikovati kao intermitentni i perzistentni alergijski rinitis zavisno od dužine trajanja simptoma. Intermitentni alergijski rinitis definiše se kao prisustvo simptoma manje od 4 dana nedeljno ili manje od 4 nedelje. Perzistentni alergijski rinitis definiše se kao prisustvo simptoma 4 ili više dana nedeljno i prisustvo simptoma duže od 4 nedelje.

Desloratadin tablete su bile efikasne u ublažavanju tegoba sezonskog alergijskog rinitisa, što se vidi iz ukupnog rezultata ispitanika o kvalitetu života sa rinokonjunktivitisom. Najveće poboljšanje uočeno je na

području praktičnih problema i dnevnih aktivnosti u kojima su ispitanici inače bili ograničeni simptomima alergije.

Hronična idiopatska urtikarija je ispitivana kao klinički model za sva stanja povezana sa urtikarijom, jer je osnovna patofiziologija slična, bez obzira na etiologiju, i zato što je hronične pacijente lakše prospektivno uključivati u ispitivanja. Kako je oslobađanje histamina uzročni faktor kod svih urtikarijskih bolesti, očekuje se od desloratadina da bude efikasan kod simptomatskog olakšanja i za ostala stanja povezana sa urtikarijom, a ne samo kod hronične idiopatske urtikarije, kao što savetuju klinički vodiči.

U dva šestonedeljna ispitivanja sa placebo kontrolisanom grupom pacijenata kod kojih je dijagnostikovana hronična idiopatska urtikarija, desloratadin je efikasno ublažavao svrab i smanjivao veličinu i broj urtikarija do kraja prvog intervala doziranja. U svakom pojedinom ispitivanju dejstvo se zadržalo tokom 24 sata nakon primene doze. Kao i u drugim ispitivanjima sa antihistaminicima u hroničnoj idiopatskoj urtikariji, manji broj pacijenata koji nisu odgovarali na lečenje antihistaminicima bio je isključen iz ispitivanja. Smanjenje svraba za više od 50% zabeleženo je u 55% pacijenata lečenih desloratadinom, u poređenju sa 19% pacijenata koji su primali placebo. Lečenje desloratadinom takođe je značajno smanjilo uticaj simptoma alergije na spavanje i dnevne aktivnosti, što se merilo skalom od četiri stepena.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Koncentracija desloratadina u plazmi postaje merljiva 30 minuta nakon primene leka kod odraslih i adolescenata. Desloratadin se dobro resorbuje, a najveću koncentraciju dostiže nakon približno 3 sata; terminalna faza poluvremena eliminacije desloratadina iznosi 27 sati. Stepenn akumulacije desloratadina bio je u skladu sa njegovim poluvremenom eliminacije (približno 27 sati) i sa primenom jednom na dan.

Bioraspoloživost desloratadina bila je srazmerna dozi u rasponu doza od 5 mg do 20 mg.

U nizu farmakokinetičkih i kliničkih ispitivanja 6% ispitanika imalo je veću koncentraciju desloratadina u plazmi. Prevalencija tog sporo metabolizirajućeg fenotipa bila je uporediva kod odraslih ispitanika crne rase u odnosu na ispitanike bele rase (18% prema 2%), međutim bezbednosni profil kod tih ispitanika nije se razlikovao od opšte populacije.

U farmakokinetičkom ispitivanju višestrukih doza na zdravim odraslim ispitanicima u kojem su korišćene desloratadin tablete, pronađena su četiri ispitanika sa sporim metabolizmom desloratadina. Ovi ispitanici su posle otprilike 7 sati od uzimanja leka imali oko 3 puta veću maksimalnu koncentraciju (C_{max}), uz terminalno poluvreme eliminacije od oko 89 sati.

Distribucija

Desloratadin se umereno vezuje (83% - 87%) za proteine plazme. Nema dokaza da dolazi do klinički značajne akumulacije desloratadina nakon primene leka kod odraslih i adolescenata jednom dnevno u dozi od (5 mg do 20 mg) tokom 14 dana.

Biotransformacija

Enzim odgovoran za metabolizam desloratadina još nije utvrđen, pa se zato neke interakcije sa drugim lekovima ne mogu potpuno isključiti. Desloratadin ne inhibira CYP3A4 *in vivo*, a ispitivanja *in vitro* pokazala su da lek ne inhibira CYP2D6 i da nije ni supstrat ni inhibitor P-glikoproteina.

U ispitivanjima naizmenične primene pojedinačnih doza desloratadin orodisperzibilnih tableta od 5 mg i desloratadin 5 mg konvencionalnih tableta, dokazana je bioekvivalentnost. Desloratadin 2,5 mg tablete nisu ispitivane kod pedijatrijskih pacijenata, međutim farmakokinetički podaci o desloratadin oralno disperzibilnim tabletama zajedno sa podacima iz pedijatrijskih ispitivanja utvrđivanja doze podržavaju

primenu doze od 2,5 mg kod pedijatrijskih pacijenata u uzrastu od 6 do 11 godina.

Eliminacija

Prisustvo hrane produžava T_{max} desloratadina sa 2,5 na 4 sata i T_{max} 3 hidroksidesloratadina sa 4 na 6 sati. U odvojenim studijama sok grejpfruta nije imao uticaja na raspoloživost desloratadina. Voda nema uticaj na bioraspoloživost desloratadin oralnih disperzibilnih tableta.

Pacijenti sa oštećenom funkcijom bubrega

U ispitivanju pri primeni pojedinačne doze i u ispitivanju pri ponovljenom doziranju leka, upoređivana je farmakokinetika desloratadina kod pacijenata sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom (HBI) u odnosu na farmakokinetiku kod zdravih osoba. U ispitivanju pri primeni pojedinačne doze, izloženost desloratadinu bila je oko 2 puta veća kod pacijenata sa blagom do umerenom HBI odnosno 2,5 puta veća kod pacijenata sa teškom HBI, u odnosu na zdrave osobe. U ispitivanju pri ponovljenom doziranju leka stanje ravnoteže (engl. *steady state*) je postignuto nakon 11. dana primene, a u odnosu na zdrave osobe izloženost desloratadinu bila je oko 1,5 puta veća kod pacijenata sa blagim do umerenim HBI odnosno oko 2,5 puta veća kod pacijenata sa teškom HBI. U oba ispitivanja, promene u izloženosti (PIK i C_{max}) desloratadinu i 3-hidroksidesloratadinu nisu bile klinički značajne.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

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

Pretklinički podaci koji su zasnovani na konvencionalnim ispitivanjima farmakološke neškodljivosti, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, karcinogenog potencijala, reproduktivne i razvojne toksičnosti nisu pokazale da postoji pvećan rizik za ljude. Zajednička analiza pretkliničkih i kliničkih studija iritacije kod primene orodisperzibilnih tableta pokazuje ova formulacija verovatno ne predstavlja rizik za lokalnu iritaciju u kliničkoj primeni. U ispitivanjima koja su sprovedena sa loratadinom i desloratadinom dokazano je da lek nema kancerogeni potencijal.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

- polakrilin-kalijum;
- limunska kiselina, monohidrat;
- voda, prečišćena
- gvožđe (III)-oksid, crveni (E172);
- magnezijum-stearat;
- kroskarmeloza-natrijum;
- aroma tutti frutti;
- aspartam (E951);
- celuloza, mikrokristalna;
- manitol, sušen raspršivanjem.

6.2. Inkompatibilnost

Nema podataka o inkompatibilnosti.

6.3. Rok upotrebe

3 godine

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je Alu/Alu blister, Peel-off, blister koji se otvara povlačenjem. Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi tri blistera po 10 oralno disperzibilnih tableta (ukupno 30 oralno disperzibilnih tableta) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

JGL D.O.O. BEOGRAD-SOPOT
Milosava Vlajića 110, Beograd-Sopot

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj prve dozvole: 515-01-02719-17-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 05.11.2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Novembar, 2018.