

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Lorabel 0,5 mg/ml peroralna raztopina

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En ml peroralne raztopine vsebuje 0,5 mg desloratadina

En ml peroralne raztopine vsebuje 150 mg sorbitola.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

peroralna raztopina

Bistra, brezbarvna raztopina.

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Lorabel je indicirano za lajšanje simptomov:

- alergijskega rinitisa (glejte poglavje 5.1)

- urtikarije (glejte poglavje 5.1)

#### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

##### Odmerjanje

Odrasli in mladostniki (stari 12 let in več)

10 ml (5 mg) zdravila Lorabel enkrat na dan.

Izkušenj iz kliničnih preskušanj glede učinkovitosti uporabe desloratidina pri mladostnikih, starih od 12 let do 17 let, je malo (glejte poglavji 4.8 in 5.1).

Prehoden alergijski rinitis (kadar so simptomi prisotni manj kot 4 dni v tednu ali manj kot 4 tedne) je treba zdraviti na podlagi ocene bolnikove bolezni. Zdravljenje lahko prekinete po umiritvi simptomov in ga ponovno uvedete, če se ti spet pojavijo.

Pri trajnem alergijskem rinitisu (kadar so simptomi prisotni 4 dni ali več na teden in dlje kot 4 tedne) lahko bolnikom predlagate nadaljevanje zdravljenja tudi v času izpostavljenosti alergenom.

### Pediatrična populacija

#### Otroci v starosti do 1 leta

Varnost in učinkovitost desloratadina pri otrocih, starih manj kot 1 leto, še nista bili dokazani.

#### Otroci v starosti od 1 leta do 5 let

2,5 ml (1,25 mg) zdravila Lorabel enkrat na dan.

#### Otroci v starosti od 6 let do 11 let

5 ml (2,5 mg) zdravila Lorabel enkrat na dan.

#### Mladostniki stari 12 let in več

10 ml (5 mg) zdravila Lorabel enkrat na dan.

Zdravnik, ki predpiše zdravilo, se mora zavedati, da je pri otrocih, mlajših od 2 let, večina primerov rinitisa infekcijskega izvora (glejte poglavje 4.4) in da ni nobenih podatkov, ki bi govorili v prid zdravljenju infekcijskega rinitisa z desloratadinom.

#### Način uporabe

Zdravilo Lorabel lahko bolnik jemlje ne glede na obroke hrane za lajšanje simptomov povezanih z alergijskim rinitisom (vključno s prehodnim in trajnim alergijskim rinitisom) in za zdravljenje urtikarije (glejte poglavje 5.1).

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov ali loratadin.

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

Pri otrocih, mlajših od 1 leta, še niso ugotovili učinkovitosti in varnosti desloratadina.

Pri otrocih, mlajših od 2 let, je diagnozo alergijski rinitis še posebej težko razlikovati od drugih oblik rinitisa. Upoštevati je treba morebitne okužbe zgornjih dihal ali strukturne anomalije, kot tudi bolnikovo anamnezo, fizikalne preglede in ustrezne laboratorijske in kožne preiskave.

Približno 6 % odraslih in otrok, starih od 2 do 11 let, ima fenotip slabega presnavljanja desloratadina in pri njih je izpostavljenost zdravilu večja (glejte poglavje 5.2). Varnost desloratadina pri otrocih, starih od 2 do 11 let, ki slabo presnavljajo desloratadin, je enaka kot pri tistih otrocih, ki desloratadin presnavljajo normalno. Učinkov desloratadina pri otrocih, mlajših od 2 let, ki slabo presnavljajo desloratadin, niso proučevali.

V primeru hude okvare ledvic je treba zdravilo Lorabel uporabljati previdno (glejte poglavje 5.2).

To zdravilo vsebuje sorbitol (E420). Bolniki z redko dedno intoleranco za fruktozo ne smejo jemati tega zdravila.

#### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

V kliničnih preskušanjih, v katerih so bolniki sočasno s tabletami desloratadina jemanli eritromicin ali ketokonazol, niso opazili klinično pomembnih interakcij med zdravili (glejte poglavje 5.1).

V klinični farmakološki raziskavi pri sočasnem jemanju desloratidina in pitju alkohola, desloratadin ni okrepil učinkov alkohola na zmanjšanje sposobnosti (glejte poglavje 5.1).

#### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

##### Nosečnost

V študijah na živalih za desloratadin niso ugotovili teratogenega učinka. Varnost jemanja desloratadina med nosečnostjo ni bila dokazana, zato uporaba zdravila Lorabel med nosečnostjo ni priporočljiva.

##### Dojenje

Desloratadin se izloča v materino mleko, zato uporaba zdravila Lorabel med dojenjem ni priporočljiva.

#### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji**

Klinična preskušanja, pri katerih so ugotavljali vpliv desloratadina na sposobnost vožnje, niso pokazala poslabšanja te sposobnosti pri bolnikih, ki so jemali desloratidin. Bolnike je treba kljub temu opozoriti, da se pri ljudeh zelo redko pojavi zaspanost, ki lahko vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

#### **4.8 Neželeni učinki**

V kliničnih preskušanjih v pediatrični populaciji so desloratadin v obliki sirupa dajali skupaj 246 otrokom, starim od 6 mesecev do 11 let. Skupna pojavnost neželenih učinkov pri otrocih, starih od 2 do 11 let, ki so prejeli desloratadin, je bila podobna skupni pojavnosti pri skupini, ki je prejela placebo. Pri dojenčkih in majhnih otrocih, starih od 6 do 23 mesecev, so bili najpogostejši neželeni učinki, o katerih so poročali z večjo pogostnostjo kot pri placebo, driska (3,7 %), zvišana telesna temperatura (2,3 %) in nespečnost (2,3 %). V dodatni študiji niso opazili nobenih neželenih učinkov pri preiskovancih, starih od 6 do 11 let, po dajanju enkratnega 2,5 mg odmerka desloratadina v peroralni raztopini.

V kliničnih preskušanjih pri različnih indikacijah za uporabo desloratadina, vključno z alergijskim rinitisom in kronično idiopatsko urtikarijo, so pri priporočenem odmerku na dan o neželenih učinkih desloratadina poročali pri 3 % bolnikov več kot pri tistih, ki so jemali placebo. Najpogostejši neželeni učinki, katerih pogostnost je bila večja kot pri placebo, so bili utrujenost (1,2 %), suha usta (0,8 %) in glavobol (0,6 %).

Drugi zelo redki neželeni učinki iz obdobja po prihodu zdravil z zdravilno učinkovino desloratidin na trg so navedeni v spodnji preglednici.

<b>Psihiatrične motnje</b>	halucinacije
<b>Bolezni živčevja</b>	omotica, zaspanost, nespečnost, psihomotorična hiperaktivnost, epileptični napadi
<b>Srčne bolezni</b>	tahikardija, palpitacije
<b>Bolezni prebavil</b>	bolečine v trebuhu, navzeja, bruhanje, dispepsija, driska
<b>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</b>	povečane vrednosti jetrnih encimov in bilirubina, hepatitis
<b>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</b>	mialgija
<b>Splošna težave in spremembe na mestu aplikacije</b>	preobčutljivostne reakcije (kot so anafilaksa, angioedem, dispneja, pruritus, izpuščaj, in urtikarija)

#### 4.9 Preveliko odmerjanje

V primeru prevelikega odmerjanja je treba upoštevati standardne ukrepe za odstranitev neabsorbirane zdravilne učinkovine. Priporočeno je simptomatsko in podporno zdravljenje.

Na podlagi kliničnega preskušanja večkratnega odmerjanja desloratadina pri odraslih in mladostnikih, pri katerem so dajali do 45 mg desloratidina (9-kratni klinični odmerek), niso ugotovili klinično pomembnih učinkov.

Desloratadina iz telesa ni mogoče odstraniti s hemodializo. Ni znano, ali se izloči s peritonealno dializo.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antihistaminiki za sistemsko zdravljenje; drugi antihistaminiki za sistemsko zdravljenje.

Oznaka ATC: R06A X27

Mehanizem delovanja

Desloratadin je nesedativni, dologodelujoči antagonist histamina s selektivnim antagonističnim delovanjem na periferne histaminske receptorje H<sub>1</sub>. Po peroralni uporabi selektivno zavira periferne histaminske receptorje H<sub>1</sub>, saj zdravilna učinkovina ne prehaja v centralni živčni sistem.

Farmakodinamični učinki

*In vitro* študije so pokazale, da ima desloratadin antialergične lastnosti. Te vključujejo zaviranje sproščanja vnetnih citokinov kot so IL-4, IL-6, IL-8 in IL-13 iz človeških mastocitov ali bazofilcev, kot tudi zaviranje ekspresije adhezivne molekule P-selektina na endotelijskih celicah. Klinični pomen teh opažanj še ni potrjen.

Klinična učinkovitost

Učinkovitost desloratadina v obliki peroralne raztopine niso raziskovali v ločenih preskušanjih pri pediatrični populaciji. Varnost desloratadina v obliki sirupa, ki vsebuje isto koncentracijo desloratadina, pa so dokazali v treh preskušanjih pri pediatrični populaciji. Otroci v starosti od 1 do 11 let, ki so bili kandidati za antihistaminsko terapijo, so prejeli 1,25 mg desloratadina (starost od 1 do 5 let) ali 2,5 mg (starost od 6 do 11 let) na dan. Bolniki so zdravljenje dobro prenašali, kar so pokazali tudi klinični laboratorijski testi, vitalni znaki in podatki o EKG intervalih, vključno z QTc. Pri uporabi v priporočenih odmerkih so bile plazemske koncentracije desloratadina (glejte poglavje 5.2) v pediatrični populaciji primerljive s tistimi pri odraslih. Ker sta potek alergijskega rinitisa oz. kronične idiopatske urtikarije ter profil desloratadina pri pediatričnih bolnikih in odraslih podobna, lahko torej podatke o učinkovitosti desloratadina pri odraslih ekstrapoliramo na otroke in mladostnike.

V kliničnem preskušanju večkratnega odmerjanja zdravila pri odraslih in mladostnikih, v katerem so preiskovanci prejeli do 20 mg desloratadina na dan v času 14 dni, niso ugotovili statistično ali klinično pomembnih srčnožilnih učinkov. V drugem kliničnem farmakološkem preskušanju, v katerem so odrasli jemali desloratadin 45 mg na dan (9-kratni klinični odmerek) 10 dni, niso ugotovili podaljšanja QTc intervala.

Desloratadin ne prehaja zlahka v centralni živčni sistem. V kontroliranih kliničnih preskušanjih s priporočenim odmerkom 5 mg na dan pri odraslih in mladostnikih, niso opazili pogostejše zaspanosti v primerjavi s placebom. V kliničnih preskušanjih desloratadin pri enkratnem odmerku 7,5 mg pri odraslih in mladostnikih ni vplival na psihofizične sposobnosti bolnikov. V študiji enkratnega odmerka 5 mg desloratadina pri odraslih, desloratadin ni vplival na standardna merila uspešnosti pilotiranja, vključno z poslabšanjem subjektivnega občutka zaspanosti in opravili pri

pilotiranju.

V kliničnih farmakoloških preskušanjih pri odraslih sočasna uporaba desloratadina z alkoholom ni okrepila škodljivega vpliva alkohola na psihomotorične sposobnosti ali povečala zaspanosti pri bolnikih. Med skupino, ki je jemala desloratadin in tisto, ki je jemala placebo, niso ugotavljali statistično značilnih razlik v rezultatih testov psihofizične sposobnosti, ne glede na to ali so ga jemali samega ali sočasno z alkoholom.

V kliničnih preskušanjih interakcij s ketokonazolom in eritromicinom pri večkratnem odmerjanju niso ugotovili klinično pomembnih sprememb v plazemski koncentraciji desloratadina.

Učinkovitost desloratadina v obliki sirupa pri otrocih, mlajših od 12 let, v kliničnih študijah pri pediatrični populaciji niso proučevali.

Pri odraslih in mladostnikih z alergijskim rinitisom desloratadin učinkovito lajša simptome kot so kihanje, izcedek iz nosu in srbenje v nosu, kot tudi srbenje oči, solzenje in vnetje očesne veznice ter srbenje ustnega neba. Desloratadin učinkovito lajša simptome v obdobju 24 ur. Učinkovitost desloratadina v preskušanjih pri mladostnikih, v starosti od 12 let do 17 let ni bila jasno dokazana.

Glede na uveljavljeno razdelitev na sezonski in celoletni alergijski rinitis, lahko le tega glede na trajanje simptomov na drug način razvrstimo tudi na prehodni alergijski rinitis in trajen alergijski rinitis. Za prehodni alergijski rinitis je značilno, da simptomi trajajo manj kot 4 dni v tednu ali manj kot 4 tedne. Za trajni alergijski rinitis pa je značilno, da simptomi trajajo 4 dni ali več v tednu in več kot 4 tedne.

Rezultati vprašalnika o kakovosti življenja bolnikov z rinitisom in konjunktivitisom so pokazali, da je desloratadin učinkovito lajšal tegobe prehodnega alergijskega rinitisa. Največje izboljšanje je bilo opaziti na področju praktičnih težav pri dnevnih aktivnostih, ki jih sicer ovirajo simptomi te bolezni.

Kronično idiopatsko urtikarijo so proučevali kot klinični model za urtikarijska stanja, ker je osnovna patofiziologija pri vseh podobna, ne glede na etiologijo. Poleg tega je kronične bolnike lažje prospektivno vključevati v študije. Ker pa je vzročni dejavnik pri vseh urtikarijskih boleznih enak, to je sproščanje histamina, lahko upravičeno pričakujemo, da bi z uporabo desloratadina dosegli učinkovito lajšanje simptomov tudi pri drugih urtikarijskih stanjih razen kronične idiopatske urtikarije, saj je to priporočeno tudi v kliničnih smernicah.

V dveh, s placebom kontroliranih, šest tednov trajajočih preskušanjih pri bolnikih s kronično idiopatsko urtikarijo je bil desloratadin učinkovit pri lajšanju pruritusa in pri zmanjšanju velikosti in števila izpuščajev značilnih za urtikarijo, ob koncu prvega intervala odmerjanja. V vsakem preskušanju so učinki trajali skozi celotno obdobje 24 ur med dvema odmerjanjema. Kot tudi pri drugih preskušanjih kronične idiopatske urtikarije z antihistaminiki je bilo manjše število bolnikov, ki so jih označili za neodzivne na antihistaminike in so jih izključili. Izboljšanje pruritusa so opazili pri več kot 50 % bolnikov od 55 % bolnikov, ki so jih zdravili z desloratadinom v primerjavi z 19 % bolnikov, ki so jih zdravili s placebom.

Zdravljenje z desloratadinom je tudi pomembno zmanjšalo motnje spanja in dnevnih aktivnosti glede na meritev s štiritočkovno lestvico, ki se uporablja za oceno teh spremenljivk.

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

### Absorpcija

Plazemske koncentracije desloratadina se lahko zazna v 30 minutah po peroralnem dajanju. Desloratadin se dobro absorbira.

### Porazdelitev in izločanje

Največja plazemska koncentracija je dosežena po približno 3 urah. Razpolovni čas v terminalnem delu je približno 27 ur. Stopnja kopičenja desloratadina je bila v skladu z njegovim razpolovnim časom (približno 27 ur) in pogostostjo odmerjanja enkrat na dan. Biološka uporabnost desloratadina v območju odmerjanja med 5 mg in 20 mg je bila sorazmerna z odmerkom.

V vrsti farmakokinetičnih in kliničnih preskušanj je 6 % preiskovancev doseglo večjo koncentracijo desloratadina. Prevalenca tega fenotipa slabega presnavljanja je bila podobna pri odraslih (6 %) in pri pediatričnih bolnikih, starih od 2 do 11 let (6 %), in večja pri bolnikih črne rase (18 % odrasli, 16 % pediatrični bolniki) kot pri belcih (2 % odrasli, 3 % pediatrični bolniki) v obeh populacijah.

V farmakokinetični študiji uporabe večkratnih odmerkov pri zdravih odraslih preiskovancih, ki so prejeli tablete, so pri štirih ugotovili, da slabo presnavljajo desloratadin. Ti preiskovanci so imeli koncentracijo  $C_{max}$  okrog 3-krat večjo po približno 7 urah, razpolovni čas v terminalnem delu pa je bil približno 89 ur.

Podobne farmakokinetične parametre so opazili tudi v farmakokinetični študiji z večkratnim odmerjanjem farmacevtske oblike sirupa pri pediatričnih bolnikih z diagnozo alergijskega rinitisa, starih od 2 do 11 let, ki slabo presnavljajo desloratadin. Izpostavljenost (AUC) desloratadinu je bila približno 6-krat večja,  $C_{max}$  pa je bila približno 3 do 4-krat večja po 3 do 6 urah, pri čemer je bil razpolovni čas v terminalnem delu približno 120 ur. Izpostavljenost pri odraslih in pri pediatričnih bolnikih, ki slabo presnavljajo desloratadin in so bili zdravljeni z odmerki, ustreznimi za njihovo starost, je bila enaka. Skupni varnostni profil pri teh preiskovancih se ni razlikoval od tistega pri splošni populaciji. Učinkov desloratadina pri bolnikih, mlajših od 2 let, ki le tega slabo presnavljajo, niso proučevali.

Desloratadin se zmerno (83 % - 87 %) veže na plazemske beljakovine. Ni klinično pomembnih dokazov o akumulaciji zdravila po enkratnem odmerku desloratadina (5 mg do 20 mg) na dan, v času 14 dni.

V navzkrižnih študijah primerjave enkratnega odmerka desloratadina so ugotavljali, da sta obe formulaciji, sirup in tablete, bioekvivalentni. Ker vsebuje peroralna raztopina isto koncentracijo desloratadina, ni bila potrebna študija bioekvivalentnosti. Pričakujemo namreč lahko, da je peroralna raztopina enakovredna sirupu in tabletam.

V ločenih študijah uporabe enkratnega odmerka desloratadina v priporočenih odmerkih so bile vrednosti AUC in C<sub>max</sub> desloratadina pri mladostnikih in otrocih podobne tistim pri odraslih, ki so prejeli 5 mg odmerka desloratadina v obliki sirupa.

#### Presnova

Encima, ki je odgovoren za presnovo desloratadina, še niso določili in zato nekaterih interakcij z zdravili ni mogoče povsem izključiti. Desloratadin ne zavira encima CYP3A4 *in vivo* in *in vitro*, študije so pokazale, da zdravilo ne zavira CYP2D6 in ni ne substrat, ne inhibitor P-glikoproteina.

V raziskavi uporabe enkratnega 7,5 mg odmerka desloratadina niso ugotavljali nobenega vpliva hrane (zajtrk z veliko vsebnostjo maščob in z veliko kalorijami) na porazdelitev desloratadina v telesu. V drugi študiji so ugotavljali, da tudi sok grenivke ne vpliva na porazdelitev desloratadina.

### 5.3 Predklinični podatki o varnosti

Desloratadin je primarno aktiven presnovek loratadina. Predklinične študije z desloratadinom in loratadinom dokazujejo, da ob izpostavljenosti primerljivim vrednostim desloratadina, ni kvalitativnih in kvantitativnih razlik v toksičnem profilu med desloratadinom in loratadinom.

Predklinični podatki o desloratadinu na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti in vpliva na sposobnost za razmnoževanje o desloratadinu ne kažejo nobenega posebnega tveganja za človeka. Odsotnost kancerogenega potenciala je bila dokazana v študijah z desloratadinom in loratadinom.

## 6. FARMACEVTSKI PODATKI

### 6.1 Seznam pomožnih snovi

hipromeloza (E464)  
sukraloza (E955)  
brezvodna citronska kislina (E330)  
natrijev citrat (E331)  
tekoči in nekristalizirajoči sorbitol (E420)  
propilenglikol (E1520)  
tekoča aroma Tutti Frutti  
prečiščena voda

### 6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

### 6.3 Rok uporabe



2 leti

Rok uporabe po prvem odpiranju: 24 mesecev

#### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

#### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

150 ml vsebnik - steklenička iz stekla tipa III s plastično varnostno navojno zaporko in plastična dvodelna merilna žlička z volumnom 2,5 ml in 5 ml, v kartonski škatli.

#### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Ni posebnih zahtev.

### **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET**

Belupo d.o.o., Dvoržakova 6, 1000 Ljubljana

### **8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET**

5363-I-74/14

### **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET**

Datum prve odobritve: 17.01.2014

### **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

24.12.2013