

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Aerius 5 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 5 mg di desloratadina.

Eccipiente(i) con effetti noti

Questo medicinale contiene lattosio (vedere paragrafo 4.4).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film

Compresse rivestite con film rotonde, di colore blu chiaro e con impresse le lettere "S" e "P" allungate su un lato e lisce sull'altro. Il diametro della compressa rivestita con film è di 6,5 mm.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Aerius è indicato negli adulti e negli adolescenti di età pari o superiore a 12 anni per l'alleviamento dei sintomi associati a:

- rinite allergica (vedere paragrafo 5.1)
- orticaria (vedere paragrafo 5.1)

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti e adolescenti (di età pari o superiore a 12 anni)

La dose raccomandata di Aerius è una compressa una volta al giorno.

Si deve trattare la rinite allergica intermittente (presenza dei sintomi per meno di 4 giorni nel corso di una settimana o per meno di 4 settimane) in accordo con la valutazione della storia clinica del paziente e si può interrompere il trattamento dopo la risoluzione dei sintomi e ricominciare dopo che siano riapparsi.

Nel caso di rinite allergica persistente (presenza dei sintomi per 4 giorni o più nel corso di una settimana e per più di 4 settimane) si può consigliare ai pazienti un trattamento continuativo durante il periodo di esposizione agli allergeni.

Popolazione pediatrica

L'esperienza proveniente dagli studi clinici che hanno valutato l'efficacia di desloratadina negli adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni è limitata (vedere paragrafi 4.8 e 5.1).

La sicurezza e l'efficacia di Aerius 5 mg compresse rivestite con film nei bambini di età inferiore a 12 anni non sono state stabilite.

Modo di somministrazione

Uso orale.

La dose può essere assunta con o senza cibo.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo, a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 o alla loratadina.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Compromissione della funzione renale

In caso di insufficienza renale severa, Aeries deve essere usato con cautela (vedere paragrafo 5.2).

Crisi convulsive

Desloratadina deve essere somministrata con cautela in pazienti con anamnesi personale o familiare di crisi convulsive, e soprattutto in bambini piccoli (vedere paragrafo 4.8), che sono più suscettibili a sviluppare nuove crisi convulsive durante il trattamento con desloratadina. Le persone che forniscono assistenza possono prendere in considerazione l'interruzione di desloratadina in pazienti in cui si verifica una crisi convulsiva durante il trattamento.

Aeries compresse contiene lattosio

I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme d'interazione

Nel corso degli studi clinici con desloratadina compresse nei quali sono stati somministrati contemporaneamente eritromicina o ketoconazolo non sono state osservate interazioni di rilevanza clinica (vedere paragrafo 5.1).

Popolazione pediatrica

Studi di interazione sono stati effettuati solo negli adulti.

In uno studio di farmacologia clinica l'assunzione concomitante di Aeries compresse con alcol non ha mostrato di potenziare gli effetti dannosi dell'alcol sulle capacità psicofisiche dei soggetti (vedere paragrafo 5.1). Tuttavia, durante l'uso post-marketing sono stati segnalati casi di intolleranza e di intossicazione alcolica. Pertanto, si raccomanda cautela in caso di assunzione concomitante di alcol.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Un ampio numero di dati in donne in gravidanza (più di 1.000 gravidanze esposte) indica che la desloratadina non causa malformazioni o tossicità fetale/neonatale. Gli studi sugli animali non indicano effetti nocivi diretti o indiretti per quanto riguarda la tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Come misura precauzionale, è preferibile evitare l'uso di Aeries durante la gravidanza.

Allattamento

La desloratadina è stata rilevata in neonati e lattanti allattati al seno delle donne trattate. L'effetto della desloratadina su neonati/lattanti non è noto. Si deve pertanto decidere se interrompere l'allattamento o interrompere/astenersi dalla terapia con Aeries considerando il beneficio dell'allattamento al seno per il bambino e quello della terapia per la madre.

Fertilità

Non ci sono dati disponibili sulla fertilità maschile e femminile.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

In base agli studi clinici Aeries non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. I pazienti devono essere informati che la maggior parte delle persone non

manifesta sonnolenza. Tuttavia, poiché vi è una variabilità individuale nella risposta a tutti i medicinali, si raccomanda di avvisare i pazienti di non intraprendere attività che richiedono attenzione mentale, come la guida di un veicolo o l'uso di macchinari, fino a che non sia stata stabilita la loro risposta al medicinale.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

In studi clinici condotti per un certo numero di indicazioni, comprese rinite allergica e orticaria cronica idiopatica, alla dose raccomandata di 5 mg al giorno, sono stati segnalati effetti indesiderati con Aerius in una percentuale di pazienti del 3 % superiore rispetto al placebo. Le reazioni avverse più frequenti segnalate in eccesso rispetto al placebo sono state stanchezza (1,2 %), bocca secca (0,8 %) e cefalea (0,6 %).

Popolazione pediatrica

In uno studio clinico condotto su 578 pazienti adolescenti, di età compresa tra 12 e 17 anni, l'evento avverso più comune è stato la cefalea; questo evento si è verificato nel 5,9 % dei pazienti trattati con desloratadina e nel 6,9 % dei pazienti che avevano ricevuto il placebo.

Tabella delle reazioni avverse

La frequenza delle reazioni avverse segnalate in eccesso rispetto al placebo negli studi clinici e altri effetti indesiderati segnalati durante la commercializzazione sono elencati nella tabella sottostante. Le frequenze sono definite come molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazioni avverse riscontrate con Aerius
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Non nota	Aumento dell'appetito
Disturbi psichiatrici	Molto raro Non nota	Allucinazioni Comportamento anormale, aggressività, umore depresso
Patologie del sistema nervoso	Comune Molto raro	Cefalea Capogiro, sonnolenza, insonnia, iperattività psicomotoria, convulsioni
Patologie dell'occhio	Non nota	Secchezza oculare
Patologie cardiache	Molto raro Non nota	Tachicardia, palpitazioni Prolungamento del QT
Patologie gastrointestinali	Comune Molto raro	Bocca secca Dolore addominale, nausea, vomito, dispepsia, diarrea
Patologie epatobiliari	Molto raro Non nota	Aumento degli enzimi epatici, aumento della bilirubina, epatite Ittero
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non nota	Fotosensibilità
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Molto raro	Mialgia
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune Molto raro Non nota	Stanchezza Reazioni di ipersensibilità (come anafilassi, angioedema, dispnea, prurito, eruzione cutanea e orticaria) Astenia
Esami diagnostici	Non nota	Aumento ponderale

Popolazione pediatrica

Altri effetti indesiderati segnalati durante il periodo post-marketing in pazienti pediatrici con una frequenza non nota comprendevano prolungamento del QT, aritmia, bradicardia, comportamento anormale e aggressività.

Uno studio osservazionale retrospettivo sulla sicurezza ha indicato un'aumentata incidenza di crisi convulsive di nuova insorgenza in pazienti da 0 a 19 anni di età quando erano in trattamento con desloratadina rispetto ai periodi in cui non erano in trattamento con desloratadina. Tra i bambini di età compresa tra 0 e 4 anni, l'aumento assoluto corretto è stato di 37,5 (intervallo di confidenza (IC) 95 % 10,5-64,5) per 100.000 persone anno (PA) con un tasso di base di crisi convulsive di nuova insorgenza di 80,3 per 100.000 PA. Tra i pazienti di età compresa tra 5 e 19 anni, l'aumento assoluto corretto è stato di 11,3 (IC 95 % 2,3-20,2) per 100.000 PA con un tasso di base di 36,4 per 100.000 PA. (Vedere paragrafo 4.4).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite **il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V**.

4.9 Sovradosaggio

Il profilo degli eventi avversi associato al sovradosaggio, in base a quanto osservato durante l'uso post-marketing, è simile a quello osservato con dosi terapeutiche, ma l'entità degli effetti può essere superiore.

Trattamento

In caso di sovradosaggio, valutare le misure standard per rimuovere il principio attivo non ancora assorbito. Si raccomanda l'adozione di un trattamento sintomatico e di supporto.

La desloratadina non viene eliminata con l'emodialisi; non è noto se può essere eliminata con la dialisi peritoneale.

Sintomi

Sulla base di uno studio clinico a dosi multiple, nel quale sono stati somministrati fino a 45 mg di desloratadina (nove volte la dose usata in clinica), non sono stati osservati effetti clinicamente rilevanti.

Popolazione pediatrica

Il profilo degli eventi avversi associato al sovradosaggio, in base a quanto osservato durante l'uso post-marketing, è simile a quello osservato con dosi terapeutiche, ma l'entità degli effetti può essere superiore.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antistaminico – H₁ antagonista, codice ATC: R06AX27

Meccanismo d'azione

La desloratadina è un antagonista non sedativo dell'istamina, a lunga durata d'azione e con attività antagonista selettiva per i recettori H₁ periferici. Dopo somministrazione orale, la desloratadina blocca selettivamente i recettori H₁ periferici dell'istamina non essendo in grado di diffondere nel sistema nervoso centrale.

La desloratadina ha dimostrato proprietà antiallergiche in studi *in vitro*. Queste includono l'inibizione del rilascio di citochine proinfiammatorie quali IL-4, IL-6, IL-8 e IL-13 da mastociti/basofili umani, come pure l'inibizione dell'espressione della molecola di adesione P-selectina sulle cellule endoteliali. La rilevanza clinica di queste osservazioni resta da confermare.

Efficacia e sicurezza clinica

In uno studio clinico a dosi ripetute in cui venivano somministrati giornalmente per 14 giorni fino a 20 mg di desloratadina, non sono stati rilevati effetti cardiovascolari di rilevanza clinica o statistica. In uno studio di farmacologia clinica in cui la desloratadina veniva somministrata a dosi di 45 mg al giorno (nove volte la dose terapeutica) per dieci giorni, non è stato osservato alcun prolungamento del tratto QTc.

Negli studi di interazione a dosi ripetute con ketoconazolo ed eritromicina, non sono state evidenziate modifiche di rilevanza clinica delle concentrazioni plasmatiche di desloratadina.

Effetti farmacodinamici

La desloratadina non è in grado di penetrare efficacemente nel sistema nervoso centrale. In studi clinici controllati, alla dose raccomandata di 5 mg al giorno, non si è evidenziato alcun eccesso di incidenza di sonnolenza rispetto al placebo. Nel corso degli studi clinici, a dosi di 7,5 mg somministrati una volta al giorno, Aerius non ha mostrato di influenzare negativamente le capacità psicomotorie dei soggetti. In uno studio a dose singola condotto negli adulti, la somministrazione di desloratadina 5 mg non ha determinato variazioni nelle misure standard delle prestazioni di volo, incluso il peggioramento della sensazione di sonnolenza soggettiva o di mansioni relative ad attività di volo.

In studi di farmacologia clinica, la somministrazione concomitante di alcol non ha evidenziato un aumento degli effetti negativi dell'alcol sulle capacità psicofisiche né un aumento della sonnolenza. Non sono state osservate differenze significative nei risultati del test psicomotorio tra il gruppo trattato con desloratadina e quello trattato con placebo, sia se somministrati da soli che con alcol.

In pazienti affetti da rinite allergica, Aerius compresse si è dimostrato efficace nell'attenuare sintomi quali starnuti, secrezione e prurito nasale, come pure prurito, lacrimazione e arrossamento oculare, e prurito del palato. Aerius ha controllato efficacemente i sintomi per 24 ore.

Popolazione pediatrica

L'efficacia di Aerius compresse non è stata chiaramente dimostrata negli studi condotti su pazienti adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni.

In aggiunta alla classificazione riconosciuta di stagionale e perenne, la rinite allergica può essere in alternativa classificata come rinite allergica intermittente e rinite allergica persistente a seconda della durata dei sintomi. Si definisce rinite allergica intermittente quando i sintomi sono presenti per meno di 4 giorni nel corso di una settimana o per meno di 4 settimane. Si definisce rinite allergica persistente quando i sintomi sono presenti per 4 giorni o più nel corso di una settimana e per più di 4 settimane.

Aerius si è dimostrato efficace nell'alleviare i sintomi della rinite allergica stagionale come dimostrato dal punteggio totale ottenuto dal questionario della qualità della vita nelle rino-congiuntiviti. Il più importante miglioramento si è riscontrato nella gestione dei problemi pratici e nelle attività giornaliere limitate dai sintomi.

L'orticaria cronica idiopatica è stata studiata come modello clinico per l'orticaria, poiché il processo patofisiologico di base è simile, a prescindere dall'eziologia, e perché i pazienti cronici possono essere più facilmente arruolati in studi prospettici. Poiché il rilascio di istamina è un fattore causale in tutti i tipi di orticaria, ci si aspetta che desloratadina sia efficace nel fornire sollievo sintomatico per altre forme di orticaria, in aggiunta all'orticaria cronica idiopatica, come raccomandato dalle linee guida cliniche.

In due studi clinici controllati con placebo della durata di sei settimane condotti su pazienti affetti da orticaria cronica idiopatica, Aerijs si è dimostrato efficace nell'attenuare il prurito e nel ridurre la dimensione e il numero di pomfi dal termine del primo intervallo di dosaggio. In ciascuno studio clinico gli effetti venivano mantenuti nelle 24 ore di intervallo fra le dosi. Analogamente ad altri studi clinici condotti con antistaminici nell'orticaria cronica idiopatica, la minoranza di pazienti identificati come non-responsivi agli antistaminici è stata esclusa. Un miglioramento del prurito superiore al 50 %, è stato osservato nel 55 % dei pazienti trattati con desloratadina rispetto al 19 % dei pazienti trattati con placebo. Il trattamento con Aerijs ha anche significativamente ridotto l'interferenza con il sonno e l'attività quotidiana, come misurato da una scala a quattro punti usata per valutare queste variabili.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Le concentrazioni plasmatiche di desloratadina possono essere rilevate entro 30 minuti dalla somministrazione. La desloratadina è bene assorbita con un picco di concentrazione plasmatica dopo circa 3 ore dalla somministrazione; la fase terminale dell'emivita è di circa 27 ore. Il grado di accumulo della desloratadina era coerente con la sua emivita (circa 27 ore) e con la unica somministrazione giornaliera. La biodisponibilità della desloratadina era proporzionale alla dose in un intervallo compreso tra 5 mg e 20 mg.

In uno studio di farmacocinetica nel quale i dati demografici dei pazienti erano confrontabili con quelli della popolazione generale affetta da rinite allergica stagionale, il 4 % dei soggetti ha raggiunto una più alta concentrazione di desloratadina. Questa percentuale può variare in funzione dell'origine etnica. La concentrazione massima di desloratadina è stata circa 3 volte superiore dopo approssimativamente 7 ore con una fase terminale dell'emivita di circa 89 ore. Il profilo di sicurezza di questi soggetti non è stato diverso da quello della popolazione generale.

Distribuzione

La desloratadina si lega moderatamente alle proteine plasmatiche (83 % -- 87 %). Non c'è evidenza clinicamente significativa di accumulo del medicinale dopo somministrazione di una dose giornaliera di desloratadina (da 5 mg a 20 mg) per 14 giorni.

Biotrasformazione

L'enzima responsabile del metabolismo della desloratadina non è ancora stato identificato, e, pertanto, alcune interazioni con altri medicinali non possono essere completamente escluse. La desloratadina non inibisce *in vivo* il CYP3A4 e studi *in vitro* hanno dimostrato che il medicinale non inibisce il CYP2D6 e non è né substrato né inibitore della P-glicoproteina.

Eliminazione

In uno studio a dose singola dove è stata utilizzata una dose di 7,5 mg di desloratadina, non è stato evidenziato alcun effetto del cibo (colazione ad alto contenuto lipidico e calorico) sull'escrezione della desloratadina stessa. In uno studio separato si è evidenziato che il succo di pompelmo non ha effetto sull'escrezione della desloratadina.

Pazienti con compromissione renale

La farmacocinetica di desloratadina nei pazienti con insufficienza renale cronica (IRC) è stata confrontata con quella di soggetti sani in uno studio a dose singola e in uno studio a dose multipla. Nello studio a dose singola, l'esposizione alla desloratadina è stata di circa 2 e 2,5 volte maggiore nei soggetti con IRC da lieve a moderata e grave, rispettivamente, rispetto ai soggetti sani. Nello studio a dose multipla, lo stato stazionario è stato raggiunto dopo il Giorno 11 e rispetto ai soggetti sani l'esposizione alla desloratadina è stata ~ 1,5 volte maggiore nei soggetti con IRC da lieve a moderata e ~ 2,5 volte maggiore nei soggetti con IRC grave. In entrambi gli studi, le variazioni dell'esposizione (AUC e C_{max}) alla desloratadina e 3-idrossidesloratadina non sono state clinicamente rilevanti.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La desloratadina è il principale metabolita attivo della loratadina. Gli studi non-clinici condotti con la desloratadina e con la loratadina hanno dimostrato che non ci sono differenze qualitative o quantitative nel profilo di tossicità della desloratadina e della loratadina a livelli di esposizione al farmaco comparabili.

I dati non clinici non rivelano rischi specifici per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale carcinogeno, tossicità riproduttiva e dello sviluppo. L'assenza di potenziale carcinogeno è stata dimostrata in studi condotti con desloratadina e loratadina.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:

calcio idrogeno fosfato diidrato

cellulosa microcristallina

amido di mais

talco

Rivestimento della compressa:

film di rivestimento (contenente lattosio monoidrato, ipromellosa, titanio diossido, macrogol 400, indigotina (E132))

rivestimento trasparente (contenente ipromellosa, macrogol 400)

cera carnauba

cera bianca

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore a 30°C.

Conservare nella confezione originale.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Aerius è fornito in blister costituiti da pellicola laminata per blister con foglio di chiusura.

I materiali del blister consistono in una pellicola di policlorotrifluoroetilene (PCTFE)/Polivinil Cloruro (PVC) (superficie a contatto con il prodotto) con un foglio di chiusura di alluminio rivestito con un rivestimento vinilico termosigillante (superficie a contatto con il prodotto) che viene sigillato a caldo.

Confezioni da 1, 2, 3, 5, 7, 10, 14, 15, 20, 21, 30, 50, 90, 100 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

N.V. Organon
Kloosterstraat 6
5349 AB Oss
Paesi Bassi

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/00/160/001-013
EU/1/00/160/036

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 15 Gennaio 2001
Data del rinnovo più recente: 9 Febbraio 2006

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Aerius 0,5 mg/ml soluzione orale

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni ml di soluzione orale contiene 0,5 mg di desloratadina.

Eccipiente(i) con effetti noti

Questo medicinale contiene sorbitolo (E420), propilene glicole (E1520) e alcol benzilico (vedere paragrafo 4.4).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione orale è una soluzione limpida, incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Aerius è indicato negli adulti, negli adolescenti e nei bambini di età superiore a 1 anno per l'alleviamento dei sintomi associati a:

- rinite allergica (vedere paragrafo 5.1)
- orticaria (vedere paragrafo 5.1)

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti e adolescenti (di età pari o superiore a 12 anni)

La dose raccomandata di Aerius è 10 ml (5 mg) soluzione orale una volta al giorno.

Popolazione pediatrica

Si deve tenere conto che la maggior parte dei casi di rinite al di sotto dei 2 anni di età sono di origine infettiva (vedere paragrafo 4.4) e non ci sono dati a supporto del trattamento della rinite infettiva con Aerius.

Bambini da 1 a 5 anni di età: 2,5 ml (1,25 mg) di Aerius soluzione orale una volta al giorno.

Bambini da 6 a 11 anni di età: 5 ml (2,5 mg) di Aerius soluzione orale una volta al giorno.

La sicurezza e l'efficacia di Aerius 0,5 mg/ml soluzione orale nei bambini di età inferiore a 1 anno non sono state stabilite.

L'esperienza proveniente dagli studi clinici che hanno valutato l'efficacia di desloratadina nei bambini di età compresa tra 1 e 11 anni e negli adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni è limitata (vedere paragrafi 4.8 e 5.1)

Si deve trattare la rinite allergica intermittente (presenza dei sintomi per meno di 4 giorni nel corso di una settimana o per meno di 4 settimane) in accordo con la valutazione della storia clinica del paziente

e si può interrompere il trattamento dopo la risoluzione dei sintomi e ricominciare dopo che siano riapparsi.

Nel caso di rinite allergica persistente (presenza dei sintomi per 4 giorni o più nel corso di una settimana e per più di 4 settimane) si può consigliare ai pazienti un trattamento continuativo durante il periodo di esposizione agli allergeni.

Modo di somministrazione

Uso orale.

La dose può essere assunta con o senza cibo.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo, a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1, o alla loratadina.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Compromissione della funzione renale

In caso di insufficienza renale severa, Aeries deve essere usato con cautela (vedere paragrafo 5.2).

Crisi convulsive

Desloratadina deve essere somministrata con cautela in pazienti con anamnesi personale o familiare di crisi convulsive, e soprattutto in bambini piccoli (vedere paragrafo 4.8), che sono più suscettibili a sviluppare nuove crisi convulsive durante il trattamento con desloratadina. Le persone che forniscono assistenza possono prendere in considerazione l'interruzione di desloratadina in pazienti in cui si verifica una crisi convulsiva durante il trattamento.

Aeries soluzione orale contiene sorbitolo (E420)

Questo medicinale contiene 150 mg di sorbitolo (E420) in ogni ml di soluzione orale.

L'effetto additivo della co-somministrazione di medicinali contenenti sorbitolo (E420) (o fruttosio) e l'assunzione giornaliera di sorbitolo (E420) (o fruttosio) con la dieta deve essere considerato. Il contenuto di sorbitolo (E420) in medicinali per uso orale può modificare la biodisponibilità di altri medicinali per uso orale co-somministrati.

Sorbitolo è una fonte di fruttosio; i pazienti con intolleranza ereditaria al fruttosio non devono assumere questo medicinale.

Aeries soluzione orale contiene propilene glicole (E1520)

Questo medicinale contiene 100,75 mg di propilene glicole (E1520) in ogni ml di soluzione orale.

Aeries soluzione orale contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente "senza sodio".

Aeries soluzione orale contiene alcol benzilico

Questo medicinale contiene 0,75 mg di alcol benzilico in ogni ml di soluzione orale.

Alcol benzilico può causare reazioni anafilattoidi.

Rischio aumentato nei bambini piccoli a causa di accumulo.

Non è raccomandato l'uso per più di una settimana nei bambini piccoli (meno di 3 anni di età).

Grandi volumi devono essere usati con cautela e solo se necessario, specialmente in pazienti con insufficienza epatica o renale a causa del rischio di accumulo e tossicità (acidosi metabolica).

Popolazione pediatrica

Nei bambini di età inferiore ai 2 anni, la diagnosi differenziale di rinite allergica rispetto alle altre forme di rinite è particolarmente difficile. Si devono tenere in considerazione l'assenza di infezioni delle vie aeree superiori o di anomalie strutturali, così come la storia del paziente, l'esame obiettivo e idonei test di laboratorio e test cutanei.

Circa il 6 % degli adulti e dei bambini di età compresa tra 2 e 11 anni presentano un fenotipo metabolizzatore lento di desloratadina e sono esposti a concentrazioni più elevate di desloratadina (vedere paragrafo 5.2). La sicurezza di desloratadina nei bambini metabolizzatori lenti di età compresa tra 2 e 11 anni è la stessa dei bambini normali metabolizzatori. Non sono stati studiati gli effetti di desloratadina nei metabolizzatori lenti di età inferiore ai 2 anni.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme d'interazione

Nel corso degli studi clinici con desloratadina compresse nei quali sono stati somministrati contemporaneamente eritromicina o ketoconazolo, non sono state osservate interazioni di rilevanza clinica (vedere paragrafo 5.1).

Popolazione pediatrica

Studi di interazione sono stati effettuati solo negli adulti.

In uno studio di farmacologia clinica, l'assunzione concomitante di Aeries compresse con alcol non ha mostrato di potenziare gli effetti dannosi dell'alcol sulle capacità psicofisiche dei soggetti (vedere paragrafo 5.1). Tuttavia, durante l'uso post-marketing sono stati segnalati casi di intolleranza e di intossicazione alcolica. Pertanto, si raccomanda cautela in caso di assunzione concomitante di alcol.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Un ampio numero di dati in donne in gravidanza (più di 1.000 gravidanze esposte) indica che la desloratadina non causa malformazioni o tossicità fetale/neonatale. Gli studi sugli animali non indicano effetti nocivi diretti o indiretti per quanto riguarda la tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Come misura precauzionale, è preferibile evitare l'uso di Aeries durante la gravidanza.

Allattamento

La desloratadina è stata rilevata in neonati e lattanti allattati al seno delle donne trattate. L'effetto della desloratadina su neonati/lattanti non è noto.

Si deve pertanto decidere se interrompere l'allattamento o interrompere/astenersi dalla terapia con Aeries considerando il beneficio dell'allattamento al seno per il bambino e quello della terapia per la madre.

Fertilità

Non ci sono dati disponibili sulla fertilità maschile e femminile.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

In base agli studi clinici Aeries non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. I pazienti devono essere informati che la maggior parte delle persone non manifesta sonnolenza. Tuttavia, poiché vi è una variabilità individuale nella risposta a tutti i medicinali, si raccomanda di avvisare i pazienti di non intraprendere attività che richiedono attenzione mentale, come la guida di un veicolo o l'uso di macchinari, fino a che non sia stata stabilita la loro risposta al medicinale.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Popolazione pediatrica

In studi clinici condotti in una popolazione pediatrica, desloratadina nella formulazione sciroppo è stata somministrata a un totale di 246 bambini di età compresa tra 6 mesi e 11 anni. L'incidenza globale degli eventi avversi nei bambini di età compresa tra 2 e 11 anni era simile nei gruppi trattati con desloratadina e con placebo. Nei neonati e nei bambini di età compresa tra 6 e 23 mesi, le reazioni avverse più frequenti riportate in eccesso rispetto al placebo sono state diarrea (3,7 %), febbre (2,3 %) e insonnia (2,3 %). In uno studio aggiuntivo, non sono stati osservati eventi avversi in soggetti di età compresa fra i 6 e gli 11 anni, a seguito dell'assunzione di una singola dose di 2,5 mg di desloratadina soluzione orale.

In uno studio clinico condotto su 578 pazienti adolescenti, di età compresa tra 12 e 17 anni, l'evento avverso più comune è stato la cefalea; questo evento si è verificato nel 5,9 % dei pazienti trattati con desloratadina e nel 6,9 % dei pazienti che avevano ricevuto il placebo.

Adulti e adolescenti

Alla dose raccomandata, in studi clinici condotti in pazienti adulti e adolescenti per una serie di indicazioni, comprese rinite allergica e orticaria cronica idiopatica, sono stati segnalati effetti indesiderati con Aerius in una percentuale del 3 % superiore rispetto al placebo. Gli eventi avversi più frequenti segnalati in eccesso rispetto al placebo sono stati stanchezza (1,2 %), bocca secca (0,8 %) e cefalea (0,6 %).

Tabella delle reazioni avverse

La frequenza delle reazioni avverse segnalate in eccesso rispetto al placebo negli studi clinici e altri effetti indesiderati segnalati durante la commercializzazione sono elencati nella tabella sottostante. Le frequenze sono definite come molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazioni avverse riscontrate con Aerius
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Non nota	Aumento dell'appetito
Disturbi psichiatrici	Molto raro Non nota	Allucinazioni Comportamento anormale, aggressività, umore depresso
Patologie del sistema nervoso	Comune Comune (bambini di età inferiore a 2 anni) Molto raro	Cefalea Insonnia Capogiro, sonnolenza, insonnia, iperattività psicomotoria, convulsioni
Patologie dell'occhio	Non nota	Secchezza oculare
Patologie cardiache	Molto raro Non nota	Tachicardia, palpitazioni Prolungamento del QT
Patologie gastrointestinali	Comune Comune (bambini di età inferiore a 2 anni) Molto raro	Bocca secca Diarrea Dolore addominale, nausea, vomito, dispepsia, diarrea
Patologie epatobiliari	Molto raro Non nota	Aumento degli enzimi epatici, aumento della bilirubina, epatite Ittero
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non nota	Fotosensibilità

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazioni avverse riscontrate con Aerius
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Molto raro	Mialgia
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune Comune (bambini di età inferiore a 2 anni) Molto raro Non nota	Stanchezza Febbre Reazioni di ipersensibilità (come anafilassi, angioedema, dispnea, prurito, eruzione cutanea e orticaria) Astenia
Esami diagnostici	Non nota	Aumento ponderale

Popolazione pediatrica

Altri effetti indesiderati segnalati durante il periodo post-marketing in pazienti pediatrici con una frequenza non nota comprendevano prolungamento del QT, aritmia, bradicardia, comportamento anormale e aggressività.

Uno studio osservazionale retrospettivo sulla sicurezza ha indicato un'aumentata incidenza di crisi convulsive di nuova insorgenza in pazienti da 0 a 19 anni di età quando erano in trattamento con desloratadina rispetto ai periodi in cui non erano in trattamento con desloratadina. Tra i bambini di età compresa tra 0 e 4 anni, l'aumento assoluto corretto è stato di 37,5 (intervallo di confidenza (IC) 95 % 10,5-64,5) per 100.000 persone anno (PA) con un tasso di base di crisi convulsive di nuova insorgenza di 80,3 per 100.000 PA. Tra i pazienti di età compresa tra 5 e 19 anni, l'aumento assoluto corretto è stato di 11,3 (IC 95 % 2,3-20,2) per 100.000 PA con un tasso di base di 36,4 per 100.000 PA. (Vedere paragrafo 4.4).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite **il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V**.

4.9 Sovradosaggio

Il profilo degli eventi avversi associato al sovradosaggio, in base a quanto osservato durante l'uso post-marketing, è simile a quello osservato con dosi terapeutiche, ma l'entità degli effetti può essere superiore.

Trattamento

In caso di sovradosaggio, valutare le misure standard per rimuovere il principio attivo non ancora assorbito. Si raccomanda l'adozione di un trattamento sintomatico e di supporto.

La desloratadina non viene eliminata con l'emodialisi; non è noto se può essere eliminata con la dialisi peritoneale.

Sintomi

Sulla base di uno studio clinico a dosi multiple in adulti e adolescenti, ai quali sono stati somministrati fino a 45 mg di desloratadina (nove volte la dose usata in clinica), non sono stati osservati effetti clinicamente rilevanti.

Popolazione pediatrica

Il profilo degli eventi avversi associati al sovradosaggio, in base a quanto osservato durante l'uso post-marketing, è simile a quello osservato con dosi terapeutiche, ma l'entità degli effetti può essere superiore.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antistaminico - H₁ antagonista, codice ATC: R06AX27

Meccanismo d'azione

La desloratadina è un antagonista non sedativo dell'istamina a lunga durata d'azione e con attività antagonista selettiva per i recettori H₁ periferici. Dopo somministrazione orale, la desloratadina blocca selettivamente i recettori H₁ periferici dell'istamina non essendo in grado di diffondere nel sistema nervoso centrale.

La desloratadina ha dimostrato proprietà antiallergiche in studi *in vitro*. Queste includono l'inibizione del rilascio di citochine proinfiammatorie quali IL-4, IL-6, IL-8 e IL-13 da mastociti/ basofili umani, come pure l'inibizione dell'espressione della molecola di adesione P-selectina sulle cellule endoteliali. La rilevanza clinica di queste osservazioni resta da confermare.

Efficacia e sicurezza clinica

Popolazione pediatrica

L'efficacia di Aeries soluzione orale non è stata valutata in specifici studi sui bambini. Comunque, la sicurezza della desloratadina in formulazione sciroppo, che contiene la stessa concentrazione di desloratadina di Aeries soluzione orale, è stata dimostrata in tre studi su pazienti pediatriche. Bambini di età compresa fra 1 e 11 anni, candidati alla terapia con antistaminici hanno ricevuto una dose giornaliera di 1,25 mg (1 - 5 anni di età) o 2,5 mg (6 - 11 anni di età). Il trattamento è stato ben tollerato, come documentato dai test clinici di laboratorio, dai segni vitali e dai dati degli intervalli dell'ECG, compreso il QTc. Quando somministrata alle dosi raccomandate, le concentrazioni plasmatiche della desloratadina (vedere paragrafo 5.2) sono risultate confrontabili nelle popolazioni adulte e pediatriche. Perciò, poiché il decorso della rinite allergica/orticaria cronica idiopatica e il profilo della desloratadina sono simili nei pazienti adulti e pediatriche, i dati di efficacia della desloratadina ottenuti negli adulti possono essere estrapolati alla popolazione pediatrica.

L'efficacia di Aeries sciroppo non è stata studiata in studi pediatriche in bambini di età inferiore ai 12 anni.

Adulti e adolescenti

In uno studio clinico a dosi ripetute condotto su pazienti adulti e adolescenti, ai quali sono stati somministrati fino a 20 mg al giorno di desloratadina per 14 giorni, non è stato osservato alcun effetto di tipo cardiovascolare di rilevanza clinica o statistica. In uno studio di farmacologia clinica su pazienti adulti e adolescenti, nel quale la desloratadina è stata somministrata ai pazienti adulti alla dose di 45 mg al giorno (nove volte la dose clinica) per dieci giorni, non è stato riscontrato alcun prolungamento del tratto QTc.

Effetti farmacodinamici

La desloratadina non è in grado di penetrare efficacemente nel sistema nervoso centrale. In studi clinici controllati, alla dose raccomandata di 5 mg al giorno per adulti e adolescenti, non si è evidenziato alcun eccesso di incidenza di sonnolenza rispetto al placebo. Nel corso degli studi clinici, Aeries compresse somministrato alla dose singola giornaliera di 7,5 mg ad adulti e ad adolescenti, non ha influenzato negativamente le capacità psicomotorie dei soggetti. In uno studio a dose singola condotto negli adulti, la somministrazione di desloratadina 5 mg non ha determinato variazioni nelle misure standard delle prestazioni di volo, incluso il peggioramento della sensazione di sonnolenza soggettiva o di mansioni relative ad attività di volo.

In studi di farmacologia clinica condotti negli adulti, la somministrazione concomitante di alcol non ha determinato nessun aumento degli effetti negativi dell'alcol sulle capacità psicofisiche né un aumento della sonnolenza. Non sono state osservate differenze significative nei risultati del test psicomotorio

tra il gruppo trattato con desloratadina e quello trattato con placebo, sia se somministrati da soli che con alcol.

Negli studi di interazione a dosi ripetute con ketoconazolo ed eritromicina, non sono state evidenziate modifiche di rilevanza clinica delle concentrazioni plasmatiche di desloratadina.

In pazienti adulti e adolescenti affetti da rinite allergica, Aeries compresse si è dimostrato efficace nell'attenuare sintomi quali starnuti, secrezione e prurito nasale, come pure prurito, lacrimazione e arrossamento oculare, e prurito del palato. Aeries ha controllato efficacemente i sintomi per 24 ore. L'efficacia di Aeries compresse non è stata chiaramente dimostrata negli studi in pazienti adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni.

In aggiunta alla classificazione riconosciuta di stagionale e perenne, la rinite allergica può essere in alternativa classificata come rinite allergica intermittente e rinite allergica persistente a seconda della durata dei sintomi. Si definisce rinite allergica intermittente quando i sintomi sono presenti per meno di 4 giorni nel corso di una settimana o per meno di 4 settimane. Si definisce rinite allergica persistente quando i sintomi sono presenti per 4 giorni o più nel corso di una settimana e per più di 4 settimane.

Aeries compresse si è dimostrato efficace nell'alleviare il quadro clinico delle riniti allergiche stagionali come dimostrato dal punteggio totale ottenuto dal questionario della qualità della vita relativo alle rino-congiuntiviti. Il miglioramento più importante è stato riscontrato nella gestione relativa ai problemi pratici e alle attività giornaliere limitate dai sintomi.

L'orticaria cronica idiopatica è stata studiata come modello clinico per l'orticaria, poiché il processo patofisiologico di base è simile, a prescindere dall'eziologia, e perché i pazienti cronici possono essere più facilmente arruolati in studi prospettici. Poiché il rilascio di istamina è un fattore causale in tutti i tipi di orticaria, ci si aspetta che desloratadina sia efficace nel fornire sollievo sintomatico per altre forme di orticaria, in aggiunta all'orticaria cronica idiopatica, come raccomandato dalle linee guida cliniche.

In due studi clinici controllati con placebo della durata di sei settimane condotti su pazienti affetti da orticaria cronica idiopatica, Aeries si è dimostrato efficace nell'attenuare il prurito e nel ridurre la dimensione e il numero di pomfi dal termine del primo intervallo di dosaggio. In ciascuno studio clinico gli effetti venivano mantenuti nelle 24 ore di intervallo fra le dosi. Analogamente ad altri studi clinici condotti con antistaminici nell'orticaria cronica idiopatica, la minoranza di pazienti identificati come non-responsivi agli antistaminici è stata esclusa.

Un miglioramento del prurito superiore al 50 %, è stato osservato nel 55 % dei pazienti trattati con desloratadina rispetto al 19 % dei pazienti trattati con placebo. Il trattamento con Aeries ha anche significativamente ridotto l'interferenza con il sonno e l'attività quotidiana, come misurato da una scala a quattro punti usata per valutare queste variabili.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Le concentrazioni plasmatiche di desloratadina in adulti e adolescenti possono essere rilevate entro 30 minuti dalla somministrazione. La desloratadina è bene assorbita con un picco di concentrazione plasmatica dopo circa 3 ore dalla somministrazione; la fase terminale dell'emivita è di circa 27 ore. Il grado di accumulo della desloratadina era coerente con la sua emivita (circa 27 ore) e con la unica somministrazione giornaliera. La biodisponibilità della desloratadina era proporzionale alla dose in un intervallo compreso tra 5 mg e 20 mg.

In una serie di studi di farmacocinetica e clinici, il 6 % dei soggetti ha raggiunto una concentrazione più elevata di desloratadina. La prevalenza di questo fenotipo metabolizzatore lento è stata comparabile per i soggetti adulti (6 %) e pediatrici tra i 2 e gli 11 anni (6 %) e, maggiore fra i neri (18 % negli adulti, 16 % nella popolazione pediatrica) rispetto ai caucasici (2 % negli adulti, 3 % nella popolazione pediatrica).

In uno studio di farmacocinetica a dosi ripetute condotto con la formulazione in compresse in soggetti adulti sani, quattro soggetti sono risultati metabolizzatori lenti di desloratadina. Questi soggetti avevano una concentrazione C_{max} di circa 3 volte superiore ad approssimativamente 7 ore con una emivita di fase terminale di circa 89 ore.

Parametri farmacocinetici simili sono stati osservati in uno studio farmacocinetico a dosi ripetute condotto con la formulazione in sciroppo in soggetti pediatrici metabolizzatori lenti di età compresa tra 2 e 11 anni affetti da rinite allergica. L'esposizione (AUC) alla desloratadina era circa 6 volte più elevata e la C_{max} circa 3-4 volte più elevata a 3-6 ore con una emivita terminale di approssimativamente 120 ore. L'esposizione era la stessa negli adulti e nei pazienti pediatrici metabolizzatori lenti quando trattati con dosaggi appropriati a seconda dell'età. Il profilo globale di sicurezza di questi soggetti non differiva da quello della popolazione generale. Non sono stati studiati gli effetti di desloratadina nei metabolizzatori lenti di età inferiore ai 2 anni.

In studi separati a dose singola, ai dosaggi raccomandati, nei pazienti pediatrici si sono osservati valori di AUC e C_{max} della desloratadina comparabili a quelli degli adulti che avevano ricevuto una dose di 5 mg di desloratadina sciroppo.

Distribuzione

La desloratadina si lega moderatamente alle proteine plasmatiche (83 % - 87 %). Non c'è evidenza clinicamente significativa di accumulo del medicinale dopo somministrazione di una dose giornaliera di desloratadina (da 5 mg a 20 mg) per 14 giorni.

In uno studio crossover a dose singola con desloratadina, le formulazioni compresse e sciroppo sono risultate bioequivalenti. Poiché Aeries soluzione orale contiene la stessa concentrazione di desloratadina, non era richiesto uno studio di bioequivalenza e ci si aspetta che sia equivalente allo sciroppo e alle compresse.

Biotrasformazione

L'enzima responsabile del metabolismo della desloratadina non è ancora stato identificato e, pertanto, alcune interazioni con altri medicinali non possono essere completamente escluse. La desloratadina non inibisce *in vivo* il CYP3A4 e studi *in vitro* hanno dimostrato che il medicinale non inibisce il CYP2D6 e non è né substrato né inibitore della P-glicoproteina.

Eliminazione

In uno studio a dose singola dove è stata utilizzata una dose di 7,5 mg di desloratadina, non è stato evidenziato alcun effetto del cibo (colazione ad alto contenuto lipidico e calorico) sull'escrezione della desloratadina stessa. In uno studio separato si è evidenziato che il succo di pompelmo non ha effetto sull'escrezione della desloratadina.

Pazienti con compromissione renale

La farmacocinetica di desloratadina nei pazienti con insufficienza renale cronica (IRC) è stata confrontata con quella di soggetti sani in uno studio a dose singola e in uno studio a dose multipla. Nello studio a dose singola, l'esposizione alla desloratadina è stata di circa 2 e 2,5 volte maggiore nei soggetti con IRC da lieve a moderata e grave, rispettivamente, rispetto ai soggetti sani. Nello studio a dose multipla, lo stato stazionario è stato raggiunto dopo il Giorno 11 e rispetto ai soggetti sani l'esposizione alla desloratadina è stata ~ 1,5 volte maggiore nei soggetti con IRC da lieve a moderata e ~ 2,5 volte maggiore nei soggetti con IRC grave. In entrambi gli studi, le variazioni dell'esposizione (AUC e C_{max}) alla desloratadina e 3-idrossidesloratadina non sono state clinicamente rilevanti.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La desloratadina è il principale metabolita attivo della loratadina. Gli studi non-clinici condotti con la desloratadina e con la loratadina hanno dimostrato che non ci sono differenze qualitative o quantitative nel profilo di tossicità della desloratadina e della loratadina a livelli di esposizione al farmaco comparabili.

I dati non clinici non rivelano rischi specifici per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale carcinogeno, tossicità riproduttiva e dello sviluppo. L'assenza di potenziale carcinogeno è stata dimostrata in studi condotti con desloratadina e loratadina.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

sorbitolo (E420)
propilene glicole (E1520)sucralosio (E 955)
ipromellosa 2910
sodio citrato diidrato
aroma naturale e artificiale (gomma da masticare contenente propilene glicole (E1520) e alcol benzilico)
acido citrico anidro
disodio edetato
acqua purificata

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non congelare. Conservare nella confezione originale.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Aerius soluzione orale è fornito in flaconi di vetro ambrato di tipo III da 30, 50, 60, 100, 120, 150, 225 e 300 ml chiusi con un tappo a vite in plastica a prova di bambino (C/R) con scanalature multiple in polietilene. Tutti i formati eccetto il 150 ml vengono forniti con un cucchiaino dosatore graduato con tacche per le dosi di 2,5 ml e 5 ml. Per il formato da 150 ml, vengono forniti un cucchiaino dosatore o una siringa dosatrice per somministrazione orale, con tacche per le dosi di 2,5 ml e 5 ml.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

N.V. Organon
Kloosterstraat 6
5349 AB Oss
Paesi Bassi

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/00/160/061-069

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 15 Gennaio 2001

Data del rinnovo più recente: 9 Febbraio 2006

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

Agenzia Italiana del Farmaco

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti di compresse film rivestite

Organon Heist bv
Industriepark 30
2220 Heist-op-den-Berg
Belgio

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti di soluzione orale

Organon Heist bv
Industriepark 30
2220 Heist-op-den-Berg
Belgio

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, paragrafo 7 della Direttiva 2001/83/EC e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).