

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Desloratadina Mylan Pharma 5 mg compresse orodispersibili

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa orodispersibile contiene 5 mg di desloratadina

Eccipiente con effetto noto: aspartame (E951) 3mg

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse orodispersibili.

Compresse rosso mattone, rotonde, piatte, con bordi smussi e con inciso "5", con dimensioni 8.1 mm x 3.2 mm.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Desloratadina Mylan Pharma è indicato per il sollievo 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 (dai 12 anni in su)*

La dose raccomandata è una compressa orodispersibile da 5 mg posta in bocca una volta al giorno indipendentemente dai pasti.

##### *Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di desloratadina nei bambini di età inferiore a 12 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Esiste un limitato numero di studi clinici sull'efficacia di desloratadina negli adolescenti di età tra i 12 e 17 anni (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 proporre ai pazienti un trattamento continuativo durante il periodo di esposizione degli allergeni.

##### Modo di somministrazione

Uso orale.

La dose può essere assunta indipendentemente dai pasti.

Immediatamente prima dell'uso il blister deve essere aperto sollevando la pellicola con attenzione e la compressa orodispersibile deve essere estratta senza romperla. La compressa orodispersibile va posta in bocca dove si disperderà immediatamente. Non sono necessari acqua o altri liquidi per ingerire la dose. È necessario assumere la dose non appena il blister è stato aperto.

#### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1 o alla loratadina.

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

In caso di insufficienza renale grave, Desloratadina Mylan Pharma deve essere usata con cautela (vedere paragrafo 5.2).

##### Convulsioni

La desloratadina deve essere somministrata con cautela nei pazienti con anamnesi personale o familiare di epilessia e soprattutto nei bambini, essendo più suscettibili allo sviluppo di nuove crisi epilettiche durante il trattamento con desloratadina. Gli operatori sanitari devono considerare l'interruzione di desloratadina nei pazienti che manifestano una crisi convulsiva durante il trattamento.

Il prodotto contiene aspartame. Può essere dannoso per soggetti con fenilchetonuria.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di 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).

In uno studio di farmacologia clinica l'assunzione concomitante di desloratadina compresse con alcool 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.

##### Popolazione pediatrica

Studi di interazione sono stati effettuati solo negli adulti.

#### **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 Desloratadina Mylan Pharma 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 Desloratadina Mylan Pharma considerando il beneficio dell'allattamento al seno per il bambino e quello della terapia per la madre.

##### Fertilità

Non sono disponibili dati sulla fertilità maschile e femminile.

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

In studi clinici specifici, non si sono verificate alterazioni della capacità di guida nei pazienti che assumevano desloratadina. Comunque, si deve informare i pazienti che, molto raramente, in alcune persone si è manifestata sonnolenza. Tuttavia, poiché vi è una variabilità individuale nella risposta a tutti i medicinali, si raccomanda di avvisare i pazienti di non intraprendere tali attività 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 nell'ambito di un intervallo di indicazioni, comprese rinite allergica e orticaria cronica idiopatica, alla dose raccomandata di 5 mg al giorno, sono stati segnalati effetti indesiderati con desloratadina compresse in una percentuale superiore al 3% rispetto al placebo. Gli eventi indesiderati segnalati con una frequenza maggiore rispetto al placebo sono stati affaticamento (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'effetto indesiderato più comune è stato la cefalea; questo 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).

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Reazioni avverse</b>
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	non nota	Aumento dell'appetito
Disturbi psichiatrici	molto raro non nota	Allucinazioni Comportamento anormale, aggressività
Patologie del sistema nervoso	comune molto raro	Cefalea Capogiro, sonnolenza, insonnia, iperattività psicomotoria, convulsioni
Patologie cardiache	molto raro non nota	Tachicardia, palpitazioni Prolungamento del QT
Patologie gastrointestinali	comune molto raro	Secchezza della bocca 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	Affaticamento Reazioni di ipersensibilità (come anafilassi, angioedema, dispnea, prurito, eruzione cutanea e orticaria) Astenia

Esami diagnostici	non nota	Aumento di peso
-------------------	----------	-----------------

#### Popolazione pediatrica

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

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano 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 all'indirizzo [whhttp://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa](http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa)

### **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, si deve considerare l'utilizzo di 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 ripetute, nel quale sono stati somministrati fino a 45 mg di desloratadina (9 volte la dose terapeutica), non sono stati osservati effetti clinici di rilievo.

#### Popolazione pediatrica

Il profilo degli eventi avversi associato al sovradosaggio, in base a quanto osservato durante l'uso postmarketing, 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 – H<sub>1</sub> antagonista, codice ATC: R06A X27

#### Meccanismo d'azione

La desloratadina è un antagonista dell'istamina, non sedativo, a lunga durata d'azione e con attività antagonista selettiva per i recettori H<sub>1</sub> periferici. Dopo somministrazione orale, la desloratadina blocca selettivamente i recettori H<sub>1</sub> periferici dell'istamina non essendo in grado di diffondere nel sistema nervoso centrale.

La desloratadina ha dimostrato proprietà antiallergiche in studi *in vitro*. Questi includono l'inibizione del rilascio di citochine proinfiammatorie quali IL-4, IL-6, IL-8 e IL-13 da mastociti e basofili, 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 a dosi ripetute, desloratadina compresse orodispersibili è stato ben tollerato.

Alla dose raccomandata, la compressa orodispersibile di desloratadina 5 mg è risultata essere bioequivalente alla formulazione di desloratadina in compressa tradizionale di desloratadina 5 mg. Pertanto, ci si aspetta che l'efficacia della compressa orodispersibile di desloratadina sia la stessa della formulazione in compressa di desloratadina.

In uno studio clinico a dosi ripetute in cui venivano somministrate giornalmente per 14 giorni dosi fino a 20 mg di desloratadina, non sono stati osservati effetti cardiovascolari di rilevanza clinica e statistica. In uno studio di farmacologia clinica in cui la desloratadina veniva somministrata a dosi di 45 mg al giorno (9 volte la dose terapeutica) per 10 giorni, non è stato osservato alcun prolungamento dell'intervallo di QTc.

In studi di interazione a dosi ripetute con ketoconazolo ed eritromicina, non sono state evidenziate modifiche clinicamente rilevanti delle concentrazioni plasmatiche di desloratadina.

La desloratadina non è in grado di penetrare rapidamente nel sistema nervoso centrale. In studi clinici controllati, alla dose raccomandata di 5 mg al giorno, non si è evidenziato alcun eccesso di sonnolenza rispetto al placebo. Nel corso degli studi clinici, fino a dosi di 7,5 mg somministrati una volta al giorno, desloratadina compresse non ha influenzato negativamente le capacità psicofisiche 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 performance di volo, inclusa l'esacerbazione della sonnolenza soggettiva o delle attività di volo.

In studi di farmacologia clinica, la somministrazione concomitante di alcool non ha determinato nessun aumento degli effetti negativi dell'alcool 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 alcool.

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

#### Popolazione pediatrica

L'efficacia di desloratadina 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.

Desloratadina si è dimostrata efficace nell'alleviare il peso della rinite allergica stagionale come dimostrato dal punteggio totale ottenuto dal questionario sulla qualità della vita nelle rino-congiuntiviti. Il più importante miglioramento si è riscontrato nel dominio dei problemi pratici e nelle attività giornaliere limitate dai sintomi.

L'orticaria cronica idiopatica è stata studiata come modello clinico per le altre forme di orticaria, poiché il processo patofisiologico di base è simile, ad eccezione dell'etiologia, 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 verso placebo della durata di sei settimane condotti su pazienti affetti da orticaria cronica idiopatica, desloratadina si è dimostrata efficace nell'attenuare il prurito e nel ridurre la dimensione ed il numero di pomfi dal termine del primo intervallo di dosaggio. In ciascuno

studio clinico gli effetti venivano mantenuti per un periodo superiore alle 24 ore (intervallo tra le dosi). Come in altri studi clinici condotti con antistaminici nell'orticaria cronica idiopatica, la minoranza di pazienti identificati come non responsivi agli antistaminici, sono stati esclusi. 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 desloratadina ha anche significativamente ridotto l'interferenza con il sonno e le attività quotidiane, così 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.

### Distribuzione

La desloratadina si lega moderatamente alle proteine plasmatiche (83% - 87%). Il grado di accumulo della desloratadina è coerente con la sua emivita (circa 27 ore) con una frequenza di somministrazione di una volta al giorno. Non c'è evidenza, clinicamente significativa, di accumulo del medicinale dopo somministrazione di dosi giornaliere di desloratadina (da 5 mg a 20 mg) per 14 giorni.

### Biotrasformazione

L'enzima responsabile per il metabolismo della desloratadina non è ancora stato identificato, 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.

In studi crossover a dose singola con desloratadina 5 mg compresse orodispersibili e desloratadina 5 mg compresse tradizionali, le formulazioni si sono dimostrate bioequivalenti.

La presenza di cibo non ha rilevante influenza su AUC e  $C_{max}$  di desloratadina, mentre la presenza di cibo prolunga il  $T_{max}$  della desloratadina da 2,5 a 4 ore ed il  $T_{max}$  della 3-OH desloratadina da 4 a 6 ore. In uno studio separato, il succo di pompelmo non ha avuto influenza sulla biodisponibilità della desloratadina. L'acqua non ha effetto sulla biodisponibilità della desloratadina compresse orodispersibili.

### Eliminazione

La fase terminale dell'emivita è di circa 27 ore. Il grado di accumulo della desloratadina è coerente con la sua emivita (circa 27 ore) e con l'unica somministrazione a frequenza giornaliera.

In una serie di studi di farmacocinetica e clinici, il 6% dei soggetti ha raggiunto una più alta concentrazione di desloratadina. La prevalenza del fenotipo di metabolizzatore lento era superiore negli adulti neri rispetto agli adulti caucasici (18% verso 2%), tuttavia il profilo di sicurezza in questi soggetti non era diverso da quello della popolazione generale.

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

### Linearità/Non linearità

La biodisponibilità della desloratadina è proporzionale alla dose in un intervallo compreso tra 5 mg e 20 mg.

### Pazienti con danno 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 su desloratadina e con loratadina hanno dimostrato che non si osservano differenze qualitative o quantitative nel profilo di tossicità della desloratadina e della loratadina comparabili a livelli di esposizione al farmaco comparabili.

I dati non-clinici ottenuti con desloratadina non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità e tossicità riproduttiva. L'analisi generale degli studi preclinici e clinici sulle compresse orodispersibili indicano che è improbabile che questa formulazione comporti rischi di irritazione locale durante l'uso clinico. L'assenza di potenziale carcinogeno è stata dimostrata in studi condotti con desloratadina e loratadina.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Poliacrilin potassio  
Acido citrico monoidrato  
Ferro ossido rosso (E172)  
Magnesio stearato  
Croscarmellosa sodica  
Aroma tutti frutti (contenente anche propilene glicole)  
Aspartame (E951)  
Cellulosa microcristallina  
Mannitolo (essiccazione spray)  
Potassio idrossido (per aggiustare il pH)

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Blister OPA/Alu/PVC/carta/PET/Alu  
Confezioni da 7 e da 20 compresse orodispersibili.  
È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Il medicinale ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

**7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Mylan S.p.A.  
via Vittor Pisani, 20  
20124 Milano

**8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

040810069 5 mg compresse orodispersibili - 7 compresse in blister OPA/AL/PVC/CARTA/PET/AL  
040810071 5 mg compresse orodispersibili - 20 compresse in blister OPA/AL/PVC/CARTA/PET/AL

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Giugno 2012

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**



## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Desloratadina Mylan Pharma 2,5 mg compresse orodispersibili

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa orodispersibile contiene 2,5 mg di desloratadina

Eccipiente con effetto noto: aspartame (E951) 1.5 mg

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse orodispersibili.

Compresse rosso mattone, rotonde, piatte, con bordi smussi e con inciso "2,5", con dimensioni 6.4 mm x 2.4 mm.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Desloratadina Mylan Pharma è indicato per il sollievo 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 (dai 12 anni in su)*

La dose raccomandata è due compresse orodispersibili da 2,5 mg poste in bocca una volta al giorno.

##### *Popolazione pediatrica*

*Bambini da 6 a 11 anni:* la dose raccomandata è una compressa orodispersibile da 2,5 mg posta in bocca una volta al giorno.

La sicurezza e l'efficacia di Desloratadina Mylan Pharma 2,5 mg compresse orodispersibili nei bambini di età inferiore a 6 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

L'esperienza proveniente dagli studi clinici che hanno valutato l'efficacia di desloratadina in bambini di età compresa tra 6 e 11 anni è limitata (vedere paragrafo 5.2). Esiste un limitato numero di studi clinici che hanno valutato l'efficacia di desloratadina negli adolescenti di età tra i 12 e 17 anni (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 proporre ai pazienti un trattamento continuativo durante il periodo di esposizione degli allergeni.

##### Modo di somministrazione

Uso orale.

La dose può essere assunta indipendentemente dai pasti.

Immediatamente prima dell'uso il blister deve essere aperto sollevando la pellicola con attenzione e la compressa orodispersibile deve essere estratta senza romperla. La compressa orodispersibile va posta in bocca dove si disperderà immediatamente. Non sono necessari acqua o altri liquidi per ingerire la dose. È necessario assumere la dose non appena il blister è stato aperto.

#### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1 o alla loratadina.

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

In caso di insufficienza renale grave, Desloratadina Mylan Pharma deve essere usata con cautela (vedere paragrafo 5.2).

##### Convulsioni

La desloratadina deve essere somministrata con cautela nei pazienti con anamnesi personale o familiare di epilessia e soprattutto nei bambini, essendo più suscettibili allo sviluppo di nuove crisi epilettiche durante il trattamento con desloratadina. Gli operatori sanitari devono considerare l'interruzione di desloratadina nei pazienti che manifestano una crisi convulsiva durante il trattamento.

Il prodotto contiene aspartame. Può essere dannoso per soggetti con fenilchetonuria.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di 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).

In uno studio di farmacologia clinica l'assunzione concomitante di desloratadina compresse con alcool non ha mostrato di potenziare gli effetti dannosi dell'alcool 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.

##### Popolazione pediatrica

Studi di interazione sono stati effettuati solo negli adulti.

#### **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 Desloratadina Mylan Pharma considerando il beneficio dell'allattamento al seno per il bambino e quello della terapia per la madre.

##### Fertilità

Non sono disponibili dati sulla fertilità maschile e femminile.

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

In studi clinici specifici, non si sono verificate alterazioni della capacità di guida nei pazienti che assumevano desloratadina. Comunque, si deve informare i pazienti che, molto raramente, in alcune persone si è manifestata sonnolenza. Tuttavia, poiché vi è una variabilità individuale nella risposta a tutti i medicinali, si raccomanda di avvisare i pazienti di non intraprendere tali attività fino a che non sia stata stabilita la loro risposta al medicinale.

#### 4.8 Effetti indesiderati

##### Riassunto del profilo di sicurezza

Nel corso di studi clinici, desloratadina in formulazione di sciroppo è stata somministrata alla popolazione pediatrica. L'incidenza complessiva di eventi avversi era simile tra desloratadina sciroppo e il gruppo placebo e non differiva in modo significativo dal profilo di sicurezza osservato nei pazienti adulti.

In studi clinici condotti nell'ambito di un intervallo di indicazioni, comprese rinite allergica e orticaria cronica idiopatica, alla dose raccomandata di 5 mg al giorno, sono stati segnalati effetti indesiderati con desloratadina compresse in una percentuale superiore al 3% rispetto al placebo. Gli eventi indesiderati segnalati con una frequenza maggiore rispetto al placebo sono stati affaticamento (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'effetto indesiderato più comune è stato la cefalea; questo 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).

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Reazioni avverse</b>
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	non nota	Aumento dell'appetito
Disturbi psichiatrici	molto raro non nota	Allucinazioni Comportamento anormale, aggressività
Patologie del sistema nervoso	comune molto raro	Cefalea Capogiro, sonnolenza, insonnia, iperattività psicomotoria, convulsioni
Patologie cardiache	molto raro non nota	Tachicardia, palpitazioni Prolungamento del QT
Patologie gastrointestinali	comune molto raro	Secchezza della bocca 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	Affaticamento Reazioni di ipersensibilità (come anafilassi, angioedema, dispnea, prurito, eruzione cutanea e orticaria)
	non nota	Astenia
Esami diagnostici	non nota	Aumento di peso

#### Popolazione pediatrica

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

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano 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 all'indirizzo <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa-->.

### **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 si deve considerare l'utilizzo di misure idonee 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 ripetute, nel quale sono stati somministrati fino a 45 mg di desloratadina (9 volte la dose terapeutica), non sono stati osservati effetti clinici di rilievo.

#### 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 – H<sub>1</sub> antagonista, codice ATC: R06A X27

#### Meccanismo d'azione

La desloratadina è un antagonista dell'istamina, non sedativo, a lunga durata d'azione e con attività antagonista selettiva per i recettori H<sub>1</sub> periferici. Dopo somministrazione orale, la desloratadina blocca selettivamente i recettori H<sub>1</sub> periferici dell'istamina non essendo in grado di diffondere nel sistema nervoso centrale.

La desloratadina ha dimostrato proprietà antiallergiche in studi *in vitro*. Questi includono l'inibizione del rilascio di citochine proinfiammatorie quali IL-4, IL-6, IL-8 e IL-13 da mastociti e basofili, 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 a dosi ripetute, desloratadina compresse orodispersibili è stato ben tollerato.

Alla dose raccomandata, la compressa orodispersibile di desloratadina 5 mg è risultata essere bioequivalente alla formulazione di desloratadina in compressa tradizionale di desloratadina 5 mg. Pertanto, ci si aspetta che l'efficacia della compressa orodispersibile di desloratadina sia la stessa della formulazione in compressa di desloratadina.

In uno studio clinico a dosi ripetute in cui venivano somministrate giornalmente per 14 giorni dosi fino a 20 mg di desloratadina, non sono stati osservati effetti cardiovascolari di rilevanza clinica e statistica. In uno studio di farmacologia clinica in cui la desloratadina veniva somministrata a dosi di 45 mg al giorno (9 volte la dose terapeutica) per 10 giorni, non è stato osservato alcun prolungamento dell'intervallo di QTc.

In studi di interazione a dosi ripetute con ketoconazolo ed eritromicina, non sono state evidenziate modifiche clinicamente rilevanti delle concentrazioni plasmatiche di desloratadina.

La desloratadina non è in grado di penetrare rapidamente nel sistema nervoso centrale. In studi clinici controllati, alla dose raccomandata di 5 mg al giorno, non si è evidenziato alcun eccesso di sonnolenza rispetto al placebo. Nel corso degli studi clinici, fino a dosi di 7,5 mg somministrati una volta al giorno, desloratadina compresse non ha influenzato negativamente le capacità psicofisiche 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 performance di volo, inclusa l'esacerbazione della sonnolenza soggettiva o delle attività di volo.

In studi di farmacologia clinica, la somministrazione concomitante di alcool non ha determinato nessun aumento degli effetti negativi dell'alcool 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 alcool.

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

#### Popolazione pediatrica

L'efficacia di desloratadina 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.

Desloratadina si è dimostrata efficace nell'alleviare il peso 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 nel dominio 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, ad eccezione dell'etiologia, 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 verso placebo della durata di sei settimane condotti su pazienti affetti da orticaria cronica idiopatica, desloratadina si è dimostrata efficace nell'attenuare il prurito e nel ridurre la dimensione ed il numero di pomfi dal termine del primo intervallo di dosaggio. In ciascuno studio clinico gli effetti venivano mantenuti per un periodo superiore alle 24 ore (intervallo tra le dosi). Come in altri studi clinici condotti con antistaminici nell'orticaria cronica idiopatica, la minoranza di pazienti identificati come non responsivi agli antistaminici, sono stati esclusi. 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 desloratadina ha anche significativamente ridotto l'interferenza con il sonno e le attività quotidiane, così 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.

Le compresse da 2,5 mg non sono state valutate in pazienti pediatriche, tuttavia nel corso degli studi per la determinazione della dose in pediatria i dati farmacocinetici ottenuti per le compresse orodispersibili supportano l'impiego della dose da 2,5 mg nei pazienti pediatriche tra 6 e 11 anni.

### Distribuzione

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

### Biotrasformazione

L'enzima responsabile per il metabolismo della desloratadina non è ancora stato identificato, 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.

In studi crossover a dose singola con desloratadina 5 mg compresse orodispersibili e desloratadina 5 mg compresse tradizionali, le formulazioni si sono dimostrate bioequivalenti. Desloratadina 2,5 mg compresse non è stato valutato nei pazienti pediatriche, comunque congiuntamente ai risultati ottenuti negli studi dose-risposta condotti in pazienti pediatriche, i dati di farmacocinetica relativi ad desloratadina compresse orodispersibili supportano l'utilizzo del dosaggio di 2,5 mg in pazienti pediatriche di età compresa tra i 6 e gli 11 anni.

La presenza di cibo non ha rilevante influenza su AUC e  $C_{max}$  della desloratadina, mentre la presenza di cibo prolunga il  $T_{max}$  della desloratadina da 2,5 a 4 ore ed il  $T_{max}$  della 3-OH desloratadina da 4 a 6 ore. In uno studio separato, il succo di pompelmo non ha avuto influenza sul metabolismo della desloratadina. L'acqua non ha effetto sulla biodisponibilità della desloratadina compresse orodispersibili.

### Eliminazione

La fase terminale dell'emivita è di circa 27 ore. Il grado di accumulo della desloratadina è coerente con la sua emivita (circa 27 ore) e con l'unica somministrazione a frequenza giornaliera.

In una serie di studi di farmacocinetica e clinici, il 6% dei soggetti ha raggiunto una più alta concentrazione di desloratadina. La prevalenza del fenotipo di metabolizzatore lento era comparabile tra gli adulti (6%) e i soggetti in età pediatrica tra 2 e 11 anni (6%) ed era superiore nei neri (18% adulti 16% pediatriche) rispetto agli ai caucasici (2% adulti, 3% pediatriche), tuttavia il profilo di sicurezza in questi soggetti non era diverso da quello della popolazione generale.

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

#### Linearità/Non linearità

La biodisponibilità della desloratadina è proporzionale alla dose in un intervallo compreso tra 5 mg e 20 mg.

#### Pazienti con danno 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 su desloratadina e loratadina hanno dimostrato che non si osservano differenze qualitative o quantitative nel profilo di tossicità della desloratadina e della loratadina a livelli di esposizione al farmaco comparabili.

I dati non-clinici ottenuti con desloratadina non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità e tossicità riproduttiva. L'analisi collettiva degli studi preclinici e clinici sul potere irritante delle compresse orodispersibili, ha indicato che un effetto irritante locale è improbabile durante l'impiego clinico di questa formulazione.

L'assenza di potenziale carcinogeno è stata dimostrata in studi condotti con desloratadina e loratadina.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Poliacrilin potassio  
Acido citrico monoidrato  
Ferro ossido rosso (E132)  
Magnesio stearato  
Croscarmellosa sodica  
Aroma tutti frutti (contenente anche propilene glicole)  
Aspartame (E951)  
Cellulosa microcristallina  
Mannitolo  
Potassio idrossido (per aggiustare il pH)

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni

#### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

#### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Blister OPA/Alu/PVC/carta/PET/Alu  
Confezioni da 18 compresse orodispersibili.

#### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Il medicinale ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

### **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Mylan S.p.A.  
via Vittor Pisani, 20  
20124 Milano

### **8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

040810057 - 2,5 mg compresse orodispersibili - 18 compresse in blister  
OPA/AL/PVC/CARTA/PET/AL

### **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Giugno 2012

### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**



## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Desloratadina Mylan Pharma 5 mg compresse orodispersibili

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa orodispersibile contiene 5 mg di desloratadina

Eccipiente con effetto noto: aspartame (E951) 3mg

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse orodispersibili.

Compresse rosso mattone, rotonde, piatte, con bordi smussi e con inciso "5", con dimensioni 8.1 mm x 3.2 mm.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Desloratadina Mylan Pharma è indicato per il sollievo 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 (dai 12 anni in su)*

La dose raccomandata è una compressa orodispersibile da 5 mg posta in bocca una volta al giorno indipendentemente dai pasti.

##### *Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di desloratadina nei bambini di età inferiore a 12 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Esiste un limitato numero di studi clinici sull'efficacia di desloratadina negli adolescenti di età tra i 12 e 17 anni (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 proporre ai pazienti un trattamento continuativo durante il periodo di esposizione degli allergeni.

##### Modo di somministrazione

Uso orale.

La dose può essere assunta indipendentemente dai pasti.

Immediatamente prima dell'uso il blister deve essere aperto sollevando la pellicola con attenzione e la compressa orodispersibile deve essere estratta senza romperla. La compressa orodispersibile va posta in bocca dove si disperderà immediatamente. Non sono necessari acqua o altri liquidi per ingerire la dose. È necessario assumere la dose non appena il blister è stato aperto.

#### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1 o alla loratadina.

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

In caso di insufficienza renale grave, Desloratadina Mylan Pharma deve essere usata con cautela (vedere paragrafo 5.2).

##### Convulsioni

La desloratadina deve essere somministrata con cautela nei pazienti con anamnesi personale o familiare di epilessia e soprattutto nei bambini, essendo più suscettibili allo sviluppo di nuove crisi epilettiche durante il trattamento con desloratadina. Gli operatori sanitari devono considerare l'interruzione di desloratadina nei pazienti che manifestano una crisi convulsiva durante il trattamento.

Il prodotto contiene aspartame. Può essere dannoso per soggetti con fenilchetonuria.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di 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).

In uno studio di farmacologia clinica l'assunzione concomitante di desloratadina compresse con alcool 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.

##### Popolazione pediatrica

Studi di interazione sono stati effettuati solo negli adulti.

#### **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 Desloratadina Mylan Pharma 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 Desloratadina Mylan Pharma considerando il beneficio dell'allattamento al seno per il bambino e quello della terapia per la madre.

##### Fertilità

Non sono disponibili dati sulla fertilità maschile e femminile.

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

In studi clinici specifici, non si sono verificate alterazioni della capacità di guida nei pazienti che assumevano desloratadina. Comunque, si deve informare i pazienti che, molto raramente, in alcune persone si è manifestata sonnolenza. Tuttavia, poiché vi è una variabilità individuale nella risposta a tutti i medicinali, si raccomanda di avvisare i pazienti di non intraprendere tali attività 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 nell'ambito di un intervallo di indicazioni, comprese rinite allergica e orticaria cronica idiopatica, alla dose raccomandata di 5 mg al giorno, sono stati segnalati effetti indesiderati con desloratadina compresse in una percentuale superiore al 3% rispetto al placebo. Gli eventi indesiderati segnalati con una frequenza maggiore rispetto al placebo sono stati affaticamento (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'effetto indesiderato più comune è stato la cefalea; questo 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).

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Reazioni avverse</b>
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	non nota	Aumento dell'appetito
Disturbi psichiatrici	molto raro non nota	Allucinazioni Comportamento anormale, aggressività
Patologie del sistema nervoso	comune molto raro	Cefalea Capogiro, sonnolenza, insonnia, iperattività psicomotoria, convulsioni
Patologie cardiache	molto raro non nota	Tachicardia, palpitazioni Prolungamento del QT
Patologie gastrointestinali	comune molto raro	Secchezza della bocca 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	Affaticamento Reazioni di ipersensibilità (come anafilassi, angioedema, dispnea, prurito, eruzione cutanea e orticaria) Astenia

Esami diagnostici	non nota	Aumento di peso
-------------------	----------	-----------------

#### Popolazione pediatrica

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

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano 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 all'indirizzo [whhttp://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa](http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa)

### **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, si deve considerare l'utilizzo di 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 ripetute, nel quale sono stati somministrati fino a 45 mg di desloratadina (9 volte la dose terapeutica), non sono stati osservati effetti clinici di rilievo.

#### Popolazione pediatrica

Il profilo degli eventi avversi associato al sovradosaggio, in base a quanto osservato durante l'uso postmarketing, 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 – H<sub>1</sub> antagonista, codice ATC: R06A X27

#### Meccanismo d'azione

La desloratadina è un antagonista dell'istamina, non sedativo, a lunga durata d'azione e con attività antagonista selettiva per i recettori H<sub>1</sub> periferici. Dopo somministrazione orale, la desloratadina blocca selettivamente i recettori H<sub>1</sub> periferici dell'istamina non essendo in grado di diffondere nel sistema nervoso centrale.

La desloratadina ha dimostrato proprietà antiallergiche in studi *in vitro*. Questi includono l'inibizione del rilascio di citochine proinfiammatorie quali IL-4, IL-6, IL-8 e IL-13 da mastociti e basofili, 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 a dosi ripetute, desloratadina compresse orodispersibili è stato ben tollerato.

Alla dose raccomandata, la compressa orodispersibile di desloratadina 5 mg è risultata essere bioequivalente alla formulazione di desloratadina in compressa tradizionale di desloratadina 5 mg. Pertanto, ci si aspetta che l'efficacia della compressa orodispersibile di desloratadina sia la stessa della formulazione in compressa di desloratadina.

In uno studio clinico a dosi ripetute in cui venivano somministrate giornalmente per 14 giorni dosi fino a 20 mg di desloratadina, non sono stati osservati effetti cardiovascolari di rilevanza clinica e statistica. In uno studio di farmacologia clinica in cui la desloratadina veniva somministrata a dosi di 45 mg al giorno (9 volte la dose terapeutica) per 10 giorni, non è stato osservato alcun prolungamento dell'intervallo di QTc.

In studi di interazione a dosi ripetute con ketoconazolo ed eritromicina, non sono state evidenziate modifiche clinicamente rilevanti delle concentrazioni plasmatiche di desloratadina.

La desloratadina non è in grado di penetrare rapidamente nel sistema nervoso centrale. In studi clinici controllati, alla dose raccomandata di 5 mg al giorno, non si è evidenziato alcun eccesso di sonnolenza rispetto al placebo. Nel corso degli studi clinici, fino a dosi di 7,5 mg somministrati una volta al giorno, desloratadina compresse non ha influenzato negativamente le capacità psicofisiche 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 performance di volo, inclusa l'esacerbazione della sonnolenza soggettiva o delle attività di volo.

In studi di farmacologia clinica, la somministrazione concomitante di alcool non ha determinato nessun aumento degli effetti negativi dell'alcool 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 alcool.

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

#### Popolazione pediatrica

L'efficacia di desloratadina 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.

Desloratadina si è dimostrata efficace nell'alleviare il peso della rinite allergica stagionale come dimostrato dal punteggio totale ottenuto dal questionario sulla qualità della vita nelle rino-congiuntiviti. Il più importante miglioramento si è riscontrato nel dominio dei problemi pratici e nelle attività giornaliere limitate dai sintomi.

L'orticaria cronica idiopatica è stata studiata come modello clinico per le altre forme di orticaria, poiché il processo patofisiologico di base è simile, ad eccezione dell'etiologia, 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 verso placebo della durata di sei settimane condotti su pazienti affetti da orticaria cronica idiopatica, desloratadina si è dimostrata efficace nell'attenuare il prurito e nel ridurre la dimensione ed il numero di pomfi dal termine del primo intervallo di dosaggio. In ciascuno

studio clinico gli effetti venivano mantenuti per un periodo superiore alle 24 ore (intervallo tra le dosi). Come in altri studi clinici condotti con antistaminici nell'orticaria cronica idiopatica, la minoranza di pazienti identificati come non responsivi agli antistaminici, sono stati esclusi. 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 desloratadina ha anche significativamente ridotto l'interferenza con il sonno e le attività quotidiane, così 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.

### Distribuzione

La desloratadina si lega moderatamente alle proteine plasmatiche (83% - 87%). Il grado di accumulo della desloratadina è coerente con la sua emivita (circa 27 ore) con una frequenza di somministrazione di una volta al giorno. Non c'è evidenza, clinicamente significativa, di accumulo del medicinale dopo somministrazione di dosi giornaliere di desloratadina (da 5 mg a 20 mg) per 14 giorni.

### Biotrasformazione

L'enzima responsabile per il metabolismo della desloratadina non è ancora stato identificato, 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.

In studi crossover a dose singola con desloratadina 5 mg compresse orodispersibili e desloratadina 5 mg compresse tradizionali, le formulazioni si sono dimostrate bioequivalenti.

La presenza di cibo non ha rilevante influenza su AUC e  $C_{max}$  di desloratadina, mentre la presenza di cibo prolunga il  $T_{max}$  della desloratadina da 2,5 a 4 ore ed il  $T_{max}$  della 3-OH desloratadina da 4 a 6 ore. In uno studio separato, il succo di pompelmo non ha avuto influenza sulla biodisponibilità della desloratadina. L'acqua non ha effetto sulla biodisponibilità della desloratadina compresse orodispersibili.

### Eliminazione

La fase terminale dell'emivita è di circa 27 ore. Il grado di accumulo della desloratadina è coerente con la sua emivita (circa 27 ore) e con l'unica somministrazione a frequenza giornaliera.

In una serie di studi di farmacocinetica e clinici, il 6% dei soggetti ha raggiunto una più alta concentrazione di desloratadina. La prevalenza del fenotipo di metabolizzatore lento era superiore negli adulti neri rispetto agli adulti caucasici (18% verso 2%), tuttavia il profilo di sicurezza in questi soggetti non era diverso da quello della popolazione generale.

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

### Linearità/Non linearità

La biodisponibilità della desloratadina è proporzionale alla dose in un intervallo compreso tra 5 mg e 20 mg.

### Pazienti con danno 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 su desloratadina e con loratadina hanno dimostrato che non si osservano differenze qualitative o quantitative nel profilo di tossicità della desloratadina e della loratadina comparabili a livelli di esposizione al farmaco comparabili.

I dati non-clinici ottenuti con desloratadina non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità e tossicità riproduttiva. L'analisi generale degli studi preclinici e clinici sulle compresse orodispersibili indicano che è improbabile che questa formulazione comporti rischi di irritazione locale durante l'uso clinico. L'assenza di potenziale carcinogeno è stata dimostrata in studi condotti con desloratadina e loratadina.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Poliacrilin potassio  
Acido citrico monoidrato  
Ferro ossido rosso (E172)  
Magnesio stearato  
Croscarmellosa sodica  
Aroma tutti frutti (contenente anche propilene glicole)  
Aspartame (E951)  
Cellulosa microcristallina  
Mannitolo (essiccazione spray)  
Potassio idrossido (per aggiustare il pH)

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Blister OPA/Alu/PVC/carta/PET/Alu  
Confezioni da 7 e da 20 compresse orodispersibili.  
È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Il medicinale ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

**7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Mylan S.p.A.  
via Vittor Pisani, 20  
20124 Milano

**8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

040810069 5 mg compresse orodispersibili - 7 compresse in blister OPA/AL/PVC/CARTA/PET/AL  
040810071 5 mg compresse orodispersibili - 20 compresse in blister OPA/AL/PVC/CARTA/PET/AL

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Giugno 2012

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco