

16. juli 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Desloratadin "Accord", filmovertrukne tabletter**

**0. D.SP.NR.**

32238

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Desloratadin "Accord"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver tablet indeholder 5 mg desloratadin.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Filmovertrukne tabletter

Blå, ca. 6 mm, runde, bikonvekse, filmovertrukne tabletter præget med 'J7' på den ene side.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Desloratadin "Accord" er indiceret til voksne og unge i alderen 12 år og derover til lindring af symptomer i forbindelse med:

* allergisk rhinitis (se pkt. 5.1)
* urticaria (se pkt. 5.1)

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

*Voksne og unge (i alderen 12 år og derover)*

Den anbefalede dosis desloratadin er en tablet en gang daglig.

Intermitterende allergisk rhinitis (tilstedeværelse af symptomer i mindre end 4 dage per uge eller i mindre end 4 uger) bør behandles ud fra vurdering af patientens sygehistorie, og behandlingen kan afbrydes efter symptomerne er forsvundet og genoptages ved tilbagevenden. Ved vedvarende allergisk rhinitis (tilstedeværelse af symptomer i 4 dage eller mere om ugen og i mere end 4 uger) kan fortsat behandling foreslås til patienterne under perioder med allergeneksponering.

*Pædiatrisk population*

Der er begrænset erfaring med klinisk virkning ved brug af desloratadin til unge mellem 12 og 17 år (se pkt. 4.8 og 5.1).

Sikkerhed og virkning af Desloratadin "Accord" filmovertrukne tabletter hos børn under 12 år er ikke klarlagt.

Administration

Oral anvendelse.

Dosis kan tages med eller uden mad.

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1 eller loratadin.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Nedsat nyrefunktion

Desloratadin "Accord" bør anvendes med forsigtighed til patienter med svær nyreinsufficiens (se pkt. 5.2).

Krampeanfald

Desloratadin "Accord" skal administreres med forsigtighed hos patienter med krampeanfald i anamnesen eller i familien og især hos små børn (se pkt. 4.8), der er mere tilbøjelige til at få nye krampeanfald under behandling med desloratadin. Sundhedspersonalet kan overveje at seponere desloratadin hos patienter, der oplever et krampeanfald under behandlingen.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

I kliniske studier med Desloratadin "Accord"-tabletter, hvor erythromycin eller ketoconazol blev givet samtidigt, blev der ikke observeret klinisk relevante interaktioner (se pkt. 5.1).

Pædiatrisk population

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

I et klinisk farmakologisk studie forstærkede Desloratadin "Accord"-tabletter indtaget sammen med alkohol ikke alkohols præstationshæmmende virkninger (se pkt. 5.1). Der er dog rapporteret tilfælde af alkoholintolerans og alkoholforgiftning i forbindelse med brug efter markedsføring. Det anbefales derfor at udvise forsigtighed ved samtidig indtagelse af alkohol.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Data fra et stort antal gravide kvinder (flere end 1.000 gravide forsøgspersoner) indikerer hverken misdannelser eller føtal/neonatal toksicitet i forbindelse med desloratadin. Dyreforsøg indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger hvad angår reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). For en sikkerheds skyld bør Desloratadin "Accord" undgås under graviditet.

Amning

Desloratadin er blevet sporet hos behandlede kvinders ammede nyfødte/spædbørn. Virkningen af desloratadin hos nyfødte/spædbørn er ikke kendt. Hvorvidt amningen skal fortsættes eller om amningen med desloratadin skal seponeres/undlades skal vurderes ud fra afvejning af barnets fordele ved amning og kvindens fordele ved behandling.

Fertilitet

Der foreligger ingen data vedrørende mandlig eller kvindelig fertilitet.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Vurderet på baggrund af kliniske studier påvirker desloratadin ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner vurderet på baggrund af kliniske studier. Patienterne skal informeres om, at de fleste mennesker ikke oplever døsighed. Da der kan være individuel respons på alle lægemidler, bør patienterne frarådes at beskæftige sig med aktiviteter, der kræver mental årvågenhed, for eksempel føre motorkøretøj og betjene maskiner, indtil den enkeltes respons på lægemidlet er klarlagt.

**4.8 Bivirkninger**

Opsummering af sikkerhedsprofilen

I kliniske studier ved en række indikationer omfattende allergisk rhinitis og kronisk idiopatisk urticaria, ved den anbefalede dosis på 5 mg daglig, blev bivirkninger med desloratadin rapporteret hos 3 % flere patienter end hos dem, der behandledes med placebo. De hyppigste bivirkninger, rapporteret oftere end ved placebo var træthed (1,2 %), mundtørhed (0,8 %) og hovedpine (0,6 %).

Pædiatrisk population

I et klinisk studie med 578 unge patienter mellem 12 og 17 år var hovedpine den hyppigste bivirkning. Den forekom hos 5,9 % af de patienter, som blev behandlet med desloratadin, og hos 6,9 % af de patienter, som fik placebo.

Bivirkningstabel

Frekvenserne for bivirkninger, der er rapporteret ud over placebo i kliniske studier, og andre bivirkninger, der er rapporteret efter markedsføring, fremgår af nedenstående tabel. Frekvenserne er defineret således: Meget almindelig (≥ 1/10), Almindelig (≥ 1/100 til < 1/10), Ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100), Sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000), Meget sjælden (< 1/10.000) og Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Systemorganklasse** | **Frekvens** | **Bivirkninger set med desloratadin** |
| **Metabolisme og ernæring** | Ikke kendt | Øget appetit |
| **Psykiske forstyrrelser** | Meget sjælden  Ikke kendt | Hallucinationer  Unormal adfærd, aggression, nedtrykt sindstilstand |
| **Nervesystemet** | Almindelig  Meget sjælden | Hovedpine  Svimmelhed, døsighed, insomni, psykomotorisk hyperaktivitet, krampeanfald |
| **Hjerte** | Meget sjælden  Ikke kendt | Takykardi, palpitationer  Forlænget QT-interval |
| **Mave-tarm-kanalen** | Almindelig  Meget sjælden | Mundtørhed  Abdominalsmerter, kvalme, opkastning, dyspepsi, diarré |
| **Lever og galdeveje** | Meget sjælden  Ikke kendt | Forhøjede leverenzymer, forhøjet bilirubin, hepatitis  Gulsot |
| **Hud og subkutane væv** | Ikke kendt | Lysfølsomhed |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv** | Meget sjælden | Myalgi |
| **Øjne** | Ikke kendt | Øjentørhed |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet** | Almindelig  Meget sjælden  Ikke kendt | Træthed  Overfølsomhedsreaktioner (såsom anafylaksi, angioødem, dyspnø, kløe, udslæt og urticaria)  Asteni |
| **Undersøgelser** | Ikke kendt | Vægtforøgelse |

*Pædiatrisk population*

Andre bivirkninger, der blev rapporteret i perioden efter markedsføring hos pædiatriske patienter med hyppigheden ”Ikke kendt”, var forlænget QT-interval, arytmi, bradykardi, unormal adfærd og aggression.

Et retrospektivt observationsstudie viste en øget forekomst af nyopståede krampeanfald hos patienter i alderen 0 til 19 år, når de fik desloratidin sammenlignet med perioder, hvor de ikke fik desloratidin. Blandt børn i alderen 0-4 år var den justerede absolutte stigning 37,5 (95 % konfidensinterval (CI) 10,5-64,5) pr. 100.000 personår med en baggrundsrate for nyopståede krampeanfald på 80,3 pr. 100.000 patientår. Blandt patienter i alderen 5-19 år var den justerede absolutte stigning 11,3 (95 % CI 2,3-20,2) pr. 100.000 patientår med en baggrundsrate på 36,4 pr. 100.000 patientår (se pkt. 4.4).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Bivirkningsprofilen set i forbindelse med overdosering efter markedsføring er sammenlignelig med bivirkningsprofilen set med terapeutiske doser, men bivirkningerne kan være mere udtalte.

Behandling

I tilfælde af overdosering, skal standardbehandling til fjernelse af uabsorberet aktiv substans overvejes.

Symptomatisk og understøttende behandling anbefales.

Desloratadin fjernes ikke ved hæmodialyse; det vides ikke, om det fjernes ved peritoneal dialyse.

Symptomer

I et klinisk flerdosisstudie, hvor doser op til 45 mg desloratadin blev indgivet (ni gange den terapeutiske dosis), sås ingen klinisk relevante symptomer.

Pædiatrisk population

Bivirkningsprofilen set i forbindelse med overdosering post-marketing er sammenlignelig med bivirkningsprofilen set med terapeutiske doser, men bivirkningerne kan være mere udtalte.

**4.10 Udlevering**

HF

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antihistaminer – H1 antagonist, ATC-kode: R06AX27

Virkningsmekanisme

Desloratadin er en ikke-sederende, langtidsvirkende histaminantagonist med selektiv perifer H1-receptorantagonist aktivitet. Efter peroral indgift blokerer desloratadin selektivt perifere histamin H1-receptorer, fordi stoffet hindres i at trænge ind i centralnervesystemet.

Desloratadin har vist antiallergiske egenskaber i *in vitro* studier. Disse omfatter hæmning af frigørelsen af proinflammatoriske cytokiner såsom IL-4, IL-6, IL-8 og IL-13 fra humane mastceller/basofile, og ligeledes hæmning af ekspressionen af adhæsionsmolekylet P-selectin på endothelceller. Den kliniske betydning af disse fund skal bekræftes.

Klinisk virkning og sikkerhed

I et flerdosis klinisk studie, i hvilket op til 20 mg desloratadin blev indgivet daglig i 14 dage, blev der ikke observeret nogle statistisk eller klinisk relevante kardiovaskulære virkninger. I et klinisk farmakologisk studie, i hvilket desloratadin blev indgivet i en dosering på 45 mg daglig (ni gange den terapeutiske dosis) i ti dage, sås ingen forlængelse af QTc-intervallet.

Ingen klinisk relevante ændringer i desloratadin plasmakoncentrationerne blev set i flerdosis ketoconazol og erythromycin interaktionsstudier.

Desloratadin trænger ikke hurtigt ind i centralnervesystemet. I kontrollerede kliniske studier, var der ingen overhyppighed af døsighed sammenlignet med placebo ved den anbefalede dosis på 5 mg daglig. Desloratadin, givet i en enkelt daglig dosis på 7,5 mg, påvirkede ikke den psykomotoriske præstationsevne i kliniske studier. I et enkeltdosisstudie hos voksne påvirkede desloratadin 5 mg hverken standardtestmålingerne for præstationsevne ved flyvning, herunder forværring af subjektiv søvnighed, eller flyvningsrelaterede opgaver.

I kliniske farmakologiske studier gav samtidig indgift med alkohol ikke en øgning af den alkoholinducerede forringelse af præstationsevnen eller øget søvnighed. Der blev ikke fundet signifikante forskelle i de psykomotoriske testresultater mellem desloratadin- og placebogrupperne, hvad enten det blev indgivet alene eller sammen med alkohol.

Hos patienter med allergisk rhinitis lindrede desloratadin effektivt symptomer såsom nysen, næseflåd og - kløe, samt øjenkløe, tåreflåd og rødme og kløe i ganen. Desloratadin regulerede effektivt symptomerne i 24 timer.

Pædiatrisk population

Virkningen af Desloratadin "Accord"-tabletter er ikke blevet tydeligt vist i studier med unge patienter mellem 12 og 17 år.

Udover de etablerede klassifikationer sæsonbetinget og helårs allergisk rhinitis, kan allergisk rhinitis alternativt opdeles i intermitterende allergisk rhinitis og vedvarende allergisk rhinitis afhængig af symptomernes varighed. Intermitterende allergisk rhinitis er defineret som tilstedeværelse af symptomer i mindre end 4 dage per uge eller i mindre end 4 uger. Vedvarende allergisk rhinitis er defineret som tilstedeværelse af symptomer i 4 dage eller mere per uge og i mere end 4 uger.

Desloratadin var effektivt til at lindre generne ved sæsonbetinget allergisk rhinitis, vist ved den totale score i rhino-konjunktivitis livskvalitetsspørgeskemaet. Den største forbedring sås for områderne praktiske problemer og daglige aktiviteter, begrænset af symptomer.

Kronisk idiopatisk urticaria er blevet undersøgt som en klinisk model for urticarialidelser, da den patofysiologi der ligger til grund herfor er tilsvarende uanset ætiologi, og fordi kroniske patienter lettere kan rekrutteres prospektivt. Da der er en sammenhæng mellem frigivelse af histamin og alle urticarialidelser, forventes det, at desloratadin giver effektiv symptomlindring ved andre urticarialidelser udover kronisk idiopatisk urticaria, som det anbefales i kliniske vejledninger.

I to placebokontrollerede seks-ugers studier hos patienter med kronisk idiopatisk urticaria var desloratadin effektivt til at lindre kløe og mindske størrelsen og antallet af kløende udslæt ved slutningen af det første doseringsinterval. I hvert studie var virkningerne vedvarende over 24 timers doseringsintervallet. Som i andre antihistaminstudier ved kronisk idiopatisk urticaria blev de få patienter, der var identificeret ikke-responderende på antihistaminer, ekskluderet. En forbedring af kløe på mere end 50 % blev set hos 55 % af patienterne behandlet med desloratadin sammenlignet med 19 % af patienter behandlet med placebo. Behandling med desloratadin reducerede også signifikant påvirkningen af søvn og daglig funktionsevne, målt ved en fire-points skala, der anvendtes for at vurdere disse parametre.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Desloratadin plasmakoncentrationer kan påvises inden for 30 minutter efter indgift. Desloratadin bliver godt absorberet med maksimumkoncentration opnået efter cirka 3 timer; terminalfase halveringstiden er cirka 27 timer. Graden af akkumulation for desloratadin var i overensstemmelse med dets halveringstid (cirka 27 timer) og doseringshyppigheden på en gang daglig. Biotilgængeligheden for desloratadin var dosisproportional over området 5 mg til 20 mg.

I et farmakokinetisk studie, i hvilket patientdemografika var sammenligneligt med dem for den almindeligt forekommende sæsonbetinget allergisk rhinitis population, opnåede 4 % af forsøgspersonerne en højere koncentration af desloratadin. Denne procent kan variere efter etnisk baggrund. Maksimumkoncentration af desloratadin var omkring 3 gange højere efter cirka 7 timer med en halveringstid for den terminale fase på cirka 89 timer. Sikkerhedsprofilen for disse forsøgspersoner var ikke forskellig fra profilen for den almindelige population.

Fordeling

Desloratadin er moderat bundet (83 % - 87 %) til plasmaproteiner. Der er ikke noget, der tyder på klinisk relevant lægemiddelakkumulering efter dosering en gang daglig med desloratadin (5 mg til 20 mg) i 14 dage.

Biotransformation

Enzymet, der er ansvarlig for metaboliseringen af desloratadin, er endnu ikke blevet identificeret, og nogle interaktioner med andre lægemidler kan derfor ikke fuldstændigt udelukkes. Desloratadin hæmmer ikke CYP3A4 *in vivo*, og *in vitro* studier har vist, at lægemidlet ikke hæmmer CYP2D6, og hverken er et substrat for eller en hæmmer af P-glycoprotein.

Elimination

I et studie med enkeltdosering på 7,5 mg desloratadin var der ingen påvirkning af fødeindtagelse (morgenmad med højt fedtindhold og højt kalorieindhold) på omsætningen af desloratadin. I et separat studie havde grapefrugtjuice ingen indflydelse på metaboliseringen af desloratadin.

Patienter med nedsat nyrefunktion

Farmakokinetikken for desloratadin hos patienter med kronisk nyreinsufficiens (CRI) og raske personer blev sammenlignet i et enkeltdosisstudie og et flerdosisstudie. I enkeltdosis­studiet var eksponeringen for desloratadin ca. 2 gange højere hos patienter med let til moderat CRI og ca. 2,5 gange højere hos patienter med svær CRI sammenlignet med raske personer. I flerdosisstudiet blev *steady state* nået efter dag 11, og eksponeringen for desloratadin var ~1,5 gange højere hos patienter med let til moderat CRI og ~2,5 gange højere hos patienter med svær CRI sammenlignet med raske personer. Ændringerne i eksponering (AUC og Cmax) for desloratadin og 3-hydroxydesloratadin var ikke klinisk relevante i nogen af studierne.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Desloratadin er den primære aktive metabolit af loratadin. Non-kliniske studier udført med desloratadin og loratadin viste, at der ikke var nogle kvalitative eller kvantitative forskelle i toksicitetsprofilen mellem desloratadin og loratadin ved sammenlignelig eksponering i forhold til desloratadin.

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet, karcinogent potentiale samt reproduktions- og udviklingstoksicitet. Manglende karcinogent potentiale blev vist i studier med desloratadin og loratadin.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

*Tabletkernen:*

cellulose, mikrokrystallinsk (E460)

stivelse, pregelatineret (majs)

mannitol

talkum (E553b)

magnesiumstearat (E470b)

*Tabletovertræk:*

hypromellose (E464)

titandioxid (E171)

macrogol (E1521)

indigotin (E132)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

2 år

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Alu–alu-blisterpakninger fås med 10, 20, 30, 50, 90 og 100 filmovertrukne tabletter.

Alu–alu-blisterpakninger fås i perforerede enkeltdosisblister á 30 × 1 og 90 × 1 filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ikke anvendt lægemiddel eller affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Accord Healthcare B.V.

Winthontlaan 200

3526KV Utrecht

Holland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

65155

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

5. juli 2024

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

16. juli 2024