

TITLE - DESLORATADINE + MONTELUKAST / CLARINEX AERIUS SINGULAIR MEDICATION PATIENT INFORMATION IN ROMANIAN

Source : Accessdata

CLARINEX® (desloratadină) TABLETE, SIROP, REDITABS®TABLETE

Disclaimer : Document presented by www.911GlobalMeds.com



Express Medicine Shipments, Globally!

FOR PUBLIC INTEREST & INFORMATION ONLY.
NO BRAND OR GENERIC MEDICINE IS BEING PROMOTED
FOR SALES FROM THE CONTENT OF THIS DOCUMENT.

DESCRIERE: CLARINEX(desloratadină)**Tablete**sunt comprimate filmate de culoare albastru deschis, rotunde, care conțin desloratadină 5 mg, un antihistaminic, care se administrează pe cale orală. De asemenea, conține următorii excipienți: fosfat dibazic de calciu dihidrat USP, celuloză microcristalină NF, amidon de porumb NF, talc USP, ceară de carnauba NF, ceară albă NF, material de acoperire format din lactoză monohidrat, hipromeloză, dioxid de titan, polietilen glicol și albastru F. # 2 Lacul de aluminiu.

Sirop CLARINEXeste un lichid limpede de culoare portocalie care conține 0,5 mg/1ml desloratadină. Siropul conține următoarele ingrediente inactive: propilenglicol USP, soluție de sorbitol USP, acid citric (anhidru) USP, citrat de sodiu dihidrat USP, benzoat de sodiu NF, edetat disodic USP, apă purificată USP. De asemenea, conține zahăr granulat, aromă naturală și artificială pentru gumă de mestecat și colorant FDC Yellow #6.

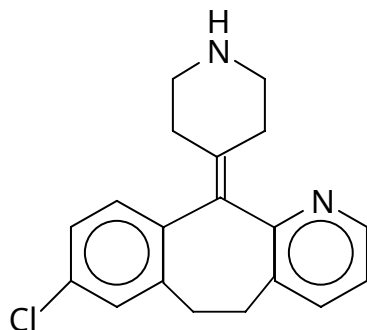
The**CLARINEX RediTabs®**marca de desloratadină comprimate de dezintegrare orală sunt comprimate roșu deschis, cu fața plată, rotunde, cu peten „A” gravat pe o parte pentru comprimatele de 5 mg și un „K” gravat pe o parte pentru comprimatele de 2,5 mg. Fiecare comprimat RediTabs conține fie 5 mg, fie 2,5 mg desloratadină. De asemenea, conține următoarele ingrediente inactive: manitol USP, celuloză microcristalină NF, amidon pregelatinizat, NF, amidon glicolat de sodiu, USP, stearat de magneziu NF, copolimer metacrilat butilat, crospovidonă, NF, aspartam NF, acid citric USP, bicarbonat de sodiu USP, coloidal de sodiu USP dioxid de siliciu, NF, oxid feric roșu NF și aroma tutti frutti.

Desloratadina este o pulbere albă până la aproape albă care este ușor solubilă în apă, dar foarte solubilă în etanol și propilenglicol. Are o formulă empirică:



SCHERING-PLOUGH RESEARCH INSTITUTE

C₁₉H₁₉ClN₂ și o greutate moleculară de 310,8. Denumirea chimică este 8-clor-6,11-dihidro-11-(4-piperidiniliden)-5H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]piridină și are următoarea structură:



FARMACOLOGIE CLINICĂ: Mecanism de acțiune: Desloratadina este un antagonist triciclic al histaminei cu acțiune prelungită cu H₁ selectiv₁-activitatea antagonistă a receptorilor de histamină. Datele de legare la receptor indică faptul că la o concentrație de 2 – 3 ng/mL (7 nanomolar), desloratadina prezintă o interacțiune semnificativă cu histamina H umană₁-receptor. Desloratadina a inhibat eliberarea de histamină din mastocite umane *in vitro*.

Rezultatele unui studiu de distribuție a țesuturilor radiomarcate la șobolani și un radioligand H₁- Studiul de legare a receptorilor la cobai a arătat că desloratadina nu a traversat cu ușurință bariera hematoencefalică.

Farmacocinetică: Absorbție: După administrarea orală a desloratadinei 5 mg o dată pe zi timp de 10 zile la voluntari sănătoși, timpul mediu până la concentrațiile plasmatice maxime (T_{max}) a apărut la aproximativ 3 ore după administrare și concentrațiile plasmatice maxime la starea de echilibru (C_{max}) și zona de sub curba concentrație-timp (ASC) de 4 ng/mL și 56,9 ng·hr/mL au fost observate, respectiv. Nici alimentele, nici sucul de grepfrut nu au avut efect asupra biodisponibilității (C_{max} și ASC) a desloratadinei.

Profilul farmacocinetic al siropului CLARINEX a fost evaluat într-un studiu încrucișat în trei căi pe 30 de voluntari adulți. O doză unică de 10 ml de sirop CLARINEX care conține 5 mg desloratadină a fost bioechivalentă cu o doză unică de 5 mg comprimat CLARINEX. Alimentele nu au avut niciun efect asupra biodisponibilității (ASC și C_{max}) de sirop CLARINEX.

Profilul farmacocinetic al comprimatelor CLARINEX RediTabs a fost evaluat într-un studiu încrucișat cu trei căi pe 24 de voluntari adulți. Un singur comprimat CLARINEX RediTabs care conține 5 mg desloratadină a fost bioechivalent cu un singur comprimat CLARINEX RediTabs de 5 mg (formularea originală) atât pentru desloratadină, cât și pentru 3-hidroxidesloratadină. Apa nu a avut niciun efect asupra biodisponibilității (ASC și C_{max}) din tabletele CLARINEX RediTabs

Distributie: Desloratadina și 3-hidroxidesloratadina sunt legate de proteinele plasmatică în proporție de aproximativ 82% până la 87% și, respectiv, 85% până la 89%. Legarea desloratadinei și 3-hidroxidesloratadinei de proteine a fost nemodificată la subiecții cu insuficiență renală.

Metabolism: Desloratadina (un metabolit major al loratadinei) este metabolizată pe scară largă în 3-hidroxidesloratadină, un metabolit activ, care este ulterior glucuronidat. Enzimele responsabile pentru formarea 3-hidroxidesloratadinei nu au fost identificate. Datele din studiile clinice indică faptul că un subgrup al populației generale are o capacitate scăzută de a forma 3-hidroxidesloratadină și sunt metabolizatori slabi ai desloratadinei. În studiile de farmacocinetică (n= 3748), aproximativ 6% dintre subiecți au fost săraci metabolizatori ai desloratadinei (definiți ca subiect cu un raport ASC de 3-hidroxidesloratadină la desloratadină mai mic de 0,1 sau un subiect cu un timp de înjumătățire al desloratadinei care depășește 50 de ore). Aceste studii farmacocinetice au inclus subiecți cu vârstă cuprinsă între 2 și 70 de ani, inclusiv 977 subiecți cu vârstă cuprinsă între 2-5 ani, 1575 subiecți cu vârstă cuprinsă între 6-11 ani și 1196 subiecți cu vârstă cuprinsă între 12-70 ani. Nu a existat



diferența în prevalența metabolizatorilor lenți în funcție de grupele de vârstă. Frecvența metabolizatorilor slabi a fost mai mare la negri (17%, n=988) în comparație cu caucazieni (2%, n=1462) și hispanici (2%, n=1063). Expunerea mediană (ASC) la desloratadină la metabolizatorii lenți a fost de aproximativ 6 ori mai mare decât la subiecții care nu sunt metabolizatori lenți. Subiecții care sunt metabolizatori lenți ai desloratadinei nu pot fi identificați prospectiv și vor fi expuși la niveluri mai mari de desloratadină după administrarea dozei recomandate de desloratadină. În studiile clinice de siguranță cu doze multiple, în care a fost identificat statutul de metabolizator, un total de 94 de metabolizatori lenți și 123 de metabolizatori normali au fost înrolați și tratați cu sirop CLARINEX timp de 15-35 de zile. În aceste studii, nu au fost observate diferențe generale de siguranță între metabolizatorii lenți și metabolizatorii normali. Deși nu a fost observat în aceste studii, nu poate fi exclus un risc crescut de evenimente adverse legate de expunere la pacienții care metabolizează slab.

Eliminare: Timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare al desloratadinei a fost de 27 de ore. C_{max} iar valorile ASC au crescut proporțional cu doza după doze orale unice între 5 și 20 mg. Gradul de acumulare după 14 zile de administrare a fost în concordanță cu timpul de înjumătățire și frecvența administrării. Un studiu de bilanț al masei umane a documentat o recuperare de aproximativ 87% din¹⁴Doza de C-desloratadină, care a fost distribuită în mod egal în urină și fecale ca produse metabolice. Analiza 3-hidroxi-desloratadinei plasmatice a arătat T_{max} și valorile timpului de înjumătățire comparativ cu desloratadină.

Populații speciale: Geriatrie: La subiectele mai vechi (≥ 65 de ani; n=17) după administrarea cu doze multiple de CLARINEX comprimate, media C_{max} și valorile AUC pentru desloratadină au fost cu 20% mai mari decât la subiecții mai tineri (< 65 de ani). Clearance-ul total al corpului oral (CL/F) atunci când s-a normalizat pentru greutatea corporală a fost similar între cele două grupe de vârstă. Timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare al desloratadinei a fost de 33,7 ore la subiecți ≥ 65 de ani. Farmacocinetica pentru 3-



hidroxidesloratadina a apărut neschimbată la subiecții mai în vârstă față de cei mai tineri. Este puțin probabil ca aceste diferențe legate de vârstă să fie relevante clinic și nu se recomandă ajustarea dozei la subiecții vârstnici.

Subiecte pediatrice: La subiecții cu vârsta cuprinsă între 6 și 11 ani, o singură doză de 5 ml de sirop CLARINEX care conține 2,5 mg desloratadină a dus la concentrații plasmatice de desloratadină similare cu cele atinse la adulți cărora li sa administrat un singur comprimat CLARINEX de 5 mg. La subiecții cu vârsta cuprinsă între 2 și 5 ani, o singură doză de 2,5 ml de sirop CLARINEX care conține 1,25 mg desloratadină a dus la concentrații plasmatice de desloratadină similare cu cele atinse la adulți cărora li sa administrat un singur comprimat CLARINEX de 5 mg. Cu toate acestea, C_{max} și ASC_t ale metabolitului (3-OH desloratadină) au fost de 1,27 și 1,61 ori mai mari pentru doza de 5 mg de sirop administrată la adulți, comparativ cu C_{max} și ASC_t obținute la copiii cu vârsta între 2-11 ani cărora li s-a administrat 1,25-2,5 mg de sirop Clarinex.

O doză unică de 2,5 ml sau 1,25 ml de sirop CLARINEX care conține 1,25 mg sau, respectiv, 0,625 mg desloratadină a fost administrată subiecților cu vârsta cuprinsă între 6 și 11 luni și 12 până la 23 de luni. Rezultatele unei analize farmacocinetice populaționale au indicat că este necesară o doză de 1 mg pentru subiecții cu vârsta cuprinsă între 6 și 11 luni și 1,25 mg pentru subiecții cu vârsta cuprinsă între 12 și 23 de luni pentru a obține concentrații plasmatice de desloratadină similare cu cele obținute la adulții cărora li sa administrat o singură doză de 5 mg. doza de sirop CLARINEX.

Comprimatul CLARINEX RediTabs 2,5 mg nu a fost evaluat la copii și adolescenți. Bioechivalența tabletei CLARINEX RediTabs și a tabletelor originale CLARINEX RediTabs a fost stabilită la adulți. În combinație cu studiile de determinare a dozei la copii și adolescenți descrise, datele farmacocinetice pentru CLARINEX RediTabs Tablets susțin utilizarea dozei de 2,5 mg la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și 11 ani.



Insuficiență renală: Farmacocinetica desloratadinei după o doză unică de 7,5 mg a fost caracterizată la pacienții cu ușoare ($n=7$; clearance-ul creatininei 51-69 ml/min/1,73 m²), moderat ($n=6$; clearance-ul creatininei 34-43 mL/min/1,73 m²), și sever ($n=6$; clearance-ul creatininei 5-29 ml/min/1,73 m²) pacienți cu insuficiență renală sau dependenți de hemodializă ($n=6$). La pacienții cu insuficiență renală ușoară și moderată, mediana C_{max} și valorile ASC au crescut de aproximativ 1,2 și, respectiv, de 1,9 ori, comparativ cu subiecții cu funcție renală normală. La pacienții cu insuficiență renală severă sau care erau dependenți de hemodializă, C_{max} și valorile ASC au crescut de aproximativ 1,7 și, respectiv, de 2,5 ori. Au fost observate modificări minime ale concentrațiilor de 3-hidroxidesloratadină. Desloratadina și 3-hidroxidesloratadina au fost slab îndepărtate prin hemodializă. Legarea desloratadinei și 3-hidroxidesloratadinei de proteinele plasmatice a fost nemodificată de insuficiența renală. Se recomandă ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență renală (vezi **DOZAJ SI ADMINISTRARE** secțiune).

Insuficiență hepatică: Farmacocinetica desloratadinei a fost caracterizată după o singură doză orală la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară ($n=4$), moderată ($n=4$) și severă ($n=4$), așa cum este definită de clasificarea Child-Pugh a funcției hepatice și 8 subiecți cu funcția hepatică normală. Pacienții cu insuficiență hepatică, indiferent de severitate, au avut o creștere de aproximativ 2,4 ori a ASC în comparație cu subiecții normali. Clearance-ul oral aparent al desloratadinei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară, moderată și severă a fost de 37%, 36% și, respectiv, 28% la subiecții normali. A fost observată o creștere a timpului mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare al desloratadinei la pacienții cu insuficiență hepatică. Pentru 3-hidroxidesloratadină, media C_{max} și valorile ASC pentru pacienții cu insuficiență hepatică nu au fost diferite statistic semnificativ de subiecții cu funcție hepatică normală. Se recomandă ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență hepatică (vezi **DOZAJ SI ADMINISTRARE** secțiune).



Gen: Subiecții de sex feminin tratați timp de 14 zile cu comprimate CLARINEX au avut desloratadină C cu 10% și 3% mai mare C_{max} și, respectiv, valorile ASC, comparativ cu subiecții de sex masculin. 3-hidroxidesloratadina C_{max} și valorile ASC au fost, de asemenea, crescute cu 45% și, respectiv, 48% la femei comparativ cu bărbați. Cu toate acestea, aceste diferențe aparente nu sunt probabil relevante din punct de vedere clinic și, prin urmare, nu se recomandă ajustarea dozei.

Rasă: După 14 zile de tratament cu comprimate CLARINEX, C_{max} și valorile ASC pentru desloratadină au fost cu 18% și, respectiv, 32% mai mari la negri, comparativ cu la caucazieni. Pentru 3-hidroxidesloratadină a existat o reducere corespunzătoare cu 10% a C_{max} și valorile AUC la negri în comparație cu caucazieni. Nu este probabil ca aceste diferențe să fie relevante din punct de vedere clinic și, prin urmare, nu se recomandă ajustarea dozei.

Interacțiuni medicamentoase: În două studii de farmacologie clinică încrucișată controlată la voluntari sănătoși de sex masculin (n=12 în fiecare studiu) și femei (n=12 în fiecare studiu), desloratadină 7,5 mg (1,5 ori doza zilnică) o dată pe zi a fost administrată concomitent cu eritromicină 500 mg la fiecare 8 ore sau ketoconazol 200 mg la fiecare 12 ore timp de 10 zile. În 3 studii de farmacologie clinică controlate separate, grup paralel, desloratadina în doză clinică de 5 mg a fost administrată concomitent cu azitromicină 500 mg urmată de 250 mg o dată pe zi timp de 4 zile (n=18) sau cu fluoxetină 20 mg o dată pe zi timp de 7 zile după o perioadă de pretratament de 23 de zile cu fluoxetină (n=18) sau cu cimetidină 600 mg la fiecare 12 ore timp de 14 zile (n=18) în condiții de echilibru la voluntari sănătoși, bărbați și femei. **tabelul 1**), nu au existat modificări relevante clinic în profilul de siguranță al desloratadinei, așa cum a fost evaluat prin parametrii electrocardiografici (inclusiv intervalul QT corectat), testele clinice de laborator, semnele vitale și evenimentele adverse.



tabelul 1

Modificări ale farmacocineticii desloratadinei și 3-hidroxidesloratadinei în condiții sănătoase
Voluntari bărbați și femei

	<u>Desloratadină</u>		<u>3-hidroxidesloratadină</u>	
	C _{max}	AUC 0-24 ore	C _{max}	AUC 0-24 ore
Eritromicina (500 mg Q8h)	+ 24%	+ 14%	+ 43%	+ 40%
Ketoconazol (200 mg Q12h)	+ 45%	+ 39%	+ 43%	+ 72%
Azitromicină (500 mg ziua 1, 250 mg QD x 4 zile)	+ 15%	+ 5%	+ 15%	+ 4%
Fluoxetină (20 mg o dată pe zi)	+ 15%	+ 0%	+ 17%	+ 13%
Cimetidină (600 mg o dată la 12 ore)	+ 12%	+ 19%	- 11%	- 3%

Farmacodinamică: Wheal and Flare: Studiile de histamină cutanată umană după doze unice și repetate de 5 mg de desloratadină au arătat că medicamentul prezintă un efect antihistaminic la 1 oră; această activitate poate persista până la 24 de ore. Nu a existat nicio dovadă de tahifilaxie cutanată indusă de histamină în grupul tratat cu desloratadină 5 mg pe parcursul perioadei de tratament de 28 de zile. Relevanța clinică a testelor cutanate de histamină nu este cunoscută.

Efecte asupra QTc: Administrarea în doză unică de desloratadină nu a modificat intervalul QT corectat (QTc) la șobolani (până la 12 mg/kg, oral) sau cobai (25 mg/kg, intravenos). Administrarea orală repetată la doze de până la 24 mg/kg pentru durate de până la 3 luni la maimuțe nu a modificat intervalul QTc la o expunere estimată la desloratadină (ASC) care a fost de aproximativ 955 de ori ASC medie la om la



doza orală zilnică recomandată. Vede **Supradozaj** secțiune pentru informații despre QT umană experiență.

Studii clinice:

Rinită alergică sezonieră: Eficacitatea clinică și siguranța comprimatelor CLARINEX au fost evaluate la peste 2300 de pacienți cu vârsta cuprinsă între 12 și 75 de ani cu rinită alergică sezonieră. Un total de 1838 de pacienți au primit 2,5 – 20 mg/zi de CLARINEX în 4 studii clinice dublu-orb, randomizate, controlate cu placebo, cu o durată de 2 până la 4 săptămâni, efectuate în Statele Unite. Rezultatele acestor studii au demonstrat eficacitatea și siguranța CLARINEX 5 mg în tratamentul pacienților adulți și adolescenți cu rinită alergică sezonieră. Într-un studiu cu doze variate, a fost studiat CLARINEX 2,5-20 mg/zi. Dozele de 5, 7,5, 10 și 20 mg/zi au fost superioare placebo; și nu a fost observat niciun beneficiu suplimentar la doze peste 5,0 mg. În același studiu, s-a observat o creștere a incidenței somnolenței la doze de 10 mg/zi și 20 mg/zi (5,2% și, respectiv, 7,6%), comparativ cu placebo (2,3%).

În 2 studii de patru săptămâni efectuate pe 924 de pacienți (cu vârsta cuprinsă între 15 și 75 de ani) cu rinită alergică sezonieră și astm bronșic concomitent, CLARINEX comprimate 5 mg o dată pe zi a îmbunătățit simptomele rinitei, fără scădere a funcției pulmonare. Acest lucru susține siguranța administrării comprimatelor CLARINEX la pacienții adulți cu rinită alergică sezonieră cu astm bronșic ușor până la moderat.

Comprimatele CLARINEX 5 mg o dată pe zi au redus semnificativ scorurile totale ale simptomelor (suma scorurilor individuale ale simptomelor nazale și non-nazale) la pacienții cu rinită alergică sezonieră. Vede **masa 2**.

masa 2

Scorul total al simptomelor (TSS)

Schimbări într-o clinică de 2 săptămâni

Studiu la pacienții cu rinită alergică sezonieră

Grup de tratament (n)	Linia de referință medie* (sem)	Schimbarea de la De bază** (sem)	Placebo Comparație (valoarea P)



SCHERING-PLOUGH RESEARCH INSTITUTE

CLARINEX 5,0 mg (171)	14,2 (0,3)	- 4,3 (0,3)	P<0,01
Placebo (173)	13,7 (0,3)	- 2,5 (0,3)	
* La momentul inițial, un scor total al simptomelor nazale (suma a 4 simptome individuale) de cel puțin 6 și un scor total al simptomelor non-nazale (suma a 4 simptome individuale) de cel puțin 5 (fiecare simptom a avut un scor de la 0 la 3 unde 0=nu simptom și 3 = simptome severe) a fost necesar pentru eligibilitatea studiului. TSS variază de la 0=fără simptome la 24=simptome maxime.			
** Reducerea medie a TSS în medie pe perioada de tratament de 2 săptămâni.			

Nu au existat diferențe semnificative în ceea ce privește eficacitatea comprimatelor CLARINEX 5 mg între subgrupurile de pacienți definite în funcție de sex, vârstă sau rasă.

Rinită alergică perenă:Eficacitatea clinică și siguranța CLARINEX comprimate 5 mg au fost evaluate la peste 1300 de pacienți cu vârsta cuprinsă între 12 și 80 de ani cu rinită alergică perenă. Un total de 685 de pacienți au primit 5 mg/zi de CLARINEX în 2 studii clinice dublu-orb, randomizate, controlate cu placebo, cu o durată de 4 săptămâni, efectuate în Statele Unite și la nivel internațional. Într-unul dintre aceste studii, sa demonstrat că CLARINEX comprimate 5 mg o dată pe zi reduce semnificativ simptomele rinitei alergice perene (**Tabelul 3**).

Tabelul 3
Scorul total al simptomelor (TSS)
Schimbări într-o clinică de 4 săptămâni
Studiu la pacienții cu rinită alergică perenă

Grup de tratament (n)	Linia de referință medie* (sem)	Schimbarea de la De bază** (sem)	Placebo Comparație (valoarea P)
CLARINEX 5,0 mg (337)	12,37 (0,18)	- 4,06 (0,21)	P=0,01
Placebo (337)	12.30 (0.18)	- 3,27 (0,21)	
* La momentul inițial, media scorului total al simptomelor (suma a 5 simptome nazale individuale și 3 simptome non-nazale, fiecare simptom a avut un scor de la 0 la 3, unde 0=fără simptom și 3=simptome severe) de cel puțin 10 a fost necesar pentru eligibilitatea pentru studiu. TSS variază de la 0=fără simptome la 24=simptome maxime.			
** Reducerea medie a TSS în medie pe perioada de tratament de 4 săptămâni.			

Urticarie cronică idiopatică:



SCHERING-PLOUGH RESEARCH INSTITUTE

Eficacitatea și siguranța CLARINEX comprimate 5 mg o dată pe zi au fost studiate la 416 pacienți cu urticarie cronică idiopatică cu vârsta cuprinsă între 12 și 84 de ani, dintre care 211 au primit CLARINEX. În două studii clinice dublu-orb, controlate cu placebo, randomizate, cu durata de șase săptămâni, la evaluarea punctului temporal primar de o săptămână prespecificat, comprimatele CLARINEX au redus semnificativ severitatea pruritului în comparație cu placebo (**Tabelul 4**). Au fost evaluate, de asemenea, obiectivele secundare și, în timpul primei săptămâni de terapie, CLARINEX Tablets 5 mg a redus obiectivele secundare, „Numărul de stupi” și „Dimensiunea celui mai mare stup” în comparație cu placebo.

Tabelul 4

SCORUL SIMPTOMULUI PRURIT
Modificări în prima săptămână a unui studiu
clinic la pacienții cu urticarie cronică idiopatică

Grup de tratament (n)	Linia de bază medie (sem)	Schimbarea de la De bază* (sem)	Placebo Comparație (valoarea P)
CLARINEX 5,0 mg (115)	2,19 (0,04)	- 1,05 (0,07)	P<0,01
Placebo (110)	2,21 (0,04)	- 0,52 (0,07)	

Pruritul a avut un scor de la 0 la 3 unde 0 = nici un simptom până la 3 = simptom maxim

* Reducerea medie a pruritului în medie în prima săptămână de tratament.

Siguranța clinică a siropului CLARINEX a fost documentată în trei studii de siguranță, de 15 zile, dublu-orb, controlate cu placebo, la copii și adolescenți cu antecedente documentate de rinită alergică, urticarie cronică idiopatică sau subiecți care erau candidați pentru terapia antihistaminice. În primul studiu, 2,5 mg de sirop CLARINEX au fost administrate la 60 de copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și 11 ani. Al doilea studiu a evaluat 1,25 mg de sirop CLARINEX administrat la 55 de copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 2 și 5 ani. În cel de-al treilea studiu, 1,25 mg de sirop CLARINEX au fost administrate la 65 de copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și 23 de luni și 1,0 mg de sirop.

CLARINEX Sirop a fost administrat la 66 de copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și 11 luni. Rezultatele acestor studii au demonstrat siguranța siropului CLARINEX la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 11 ani.

INDICAȚII ȘI UTILIZARE:

Rinită alergică sezonieră:CLARINEX este indicat pentru ameliorarea simptomelor nazale și non-nazale ale rinitei alergice sezoniere la pacienții cu vârsta de 2 ani și peste.

Rinită alergică perenă:CLARINEX este indicat pentru ameliorarea simptomelor nazale și non-nazale ale rinitei alergice perene la pacienții cu vârsta de 6 luni și peste.

Urticarie cronică idiopatică:CLARINEX este indicat pentru ameliorarea simptomatică a pruritului, reducerea numărului de urticari și a dimensiunii acestora, la pacienții cu urticarie cronică idiopatică cu vârsta de 6 luni și peste.

CONTRAINDICAȚII:Comprimetele CLARINEX 5 mg sunt contraindicate la pacienții care sunt hipersensibili la acest medicament sau la oricare dintre ingredientele sale sau la loratadină.

PRECAUȚII: Carcinogeneză, Mutageneză, Deteriorarea Fertilității:Potențialul carcinogen al desloratadinei a fost evaluat utilizând un studiu cu loratadină la șobolani și un studiu cu desloratadină la șoareci. Într-un studiu de 2 ani la șobolani, loratadina a fost administrată în dietă în doze de până la 25 mg/kg/zi (expunerea estimată la desloratadină și la metaboliți ai desloratadinei a fost de aproximativ 30 de ori mai mare decât ASC la om la doza orală zilnică recomandată). O incidență semnificativ mai mare a tumorilor hepatocelulare (adenoame și carcinoame combinate) a fost observată la bărbați cărora li sa administrat 10 mg/kg/zi de loratadină și la bărbați și femele cărora li sa administrat 25 mg/kg/zi de loratadină. Expunerea estimată la desloratadină și la metaboliți ai desloratadinei la șobolanii cărora li sa administrat 10 mg/kg de loratadină a fost de aproximativ 7 ori mai mare decât ASC la om, la doza orală zilnică recomandată. Semnificația clinică a acestor constatări în timpul utilizării pe termen lung a desloratadinei nu este cunoscută.



Într-un studiu alimentar de 2 ani la șoareci, masculi și femele cărora li s-au administrat până la 16 mg/kg/zi și, respectiv, 32 mg/kg/zi desloratadină, nu au arătat creșteri semnificative ale incidenței oricăror tumori. Expunerea estimată la desloratadină și metaboliți la șoareci la aceste doze a fost de 12 și, respectiv, de 27 ori ASC la om la doza orală zilnică recomandată.

În studiile de genotoxicitate cu desloratadină, nu au existat dovezi de potențial genotoxic într-un test de mutație inversă (*Salmonella/E. coli* testul de mutagenitate bacteriană la microzomi de mamifere) sau în două teste pentru aberațiile cromozomiale (testul de clastogenitate a limfocitelor din sângele periferic uman și testul micronucleului măduvei osoase la șoarece).

Nu a existat niciun efect asupra fertilității femele la șobolani la doze de desloratadină de până la 24 mg/kg/zi (expunerea estimată la desloratadină și metaboliți ai desloratadinei a fost de aproximativ 130 de ori mai mare decât ASC la om la doza orală zilnică recomandată). O scădere specifică a fertilității masculine, demonstrată de ratele reduse de concepție feminină, scăderea numărului și motilității spermatozoizilor și modificări histopatologice testiculare, a apărut la o doză orală de desloratadină de 12 mg/kg la șobolani (expunerea estimată la desloratadină a fost de aproximativ 45 de ori mai mare decât ASC la om la doza orală zilnică recomandată). Desloratadina nu a avut nici un efect asupra fertilității la șobolani la o doză orală de 3 mg/kg și zi (expunerea estimată la desloratadină și metaboliții desloratadinei a fost de aproximativ 8 ori mai mare decât ASC la om la doza orală zilnică recomandată).

Sarcina categoria C: Desloratadina nu a fost teratogenă la șobolani la doze de până la 48 mg/kg/zi (expunerea estimată la desloratadină și metaboliți ai desloratadinei a fost de aproximativ 210 ori mai mare decât ASC la om la doza orală zilnică recomandată) sau la iepuri la doze de până la 60 mg/kg /zi (expunerea estimată la desloratadină a fost de aproximativ 230 de ori mai mare decât ASC la om la doza orală zilnică recomandată). Într-un studiu separat, o creștere a pierderii preimplantare și o scădere



Numărul de implanturi și fetuși a fost observat la femelele de șobolan la 24 mg/kg (expunerea estimată la desloratadină și metaboliți ai desloratadinei a fost de aproximativ 120 de ori mai mare decât ASC la om la doza orală zilnică recomandată). Scăderea greutatei corporale și reflexul de redresare lentă au fost raportate la pui la doze de 9 mg/kg/zi sau mai mari (expunerea estimată la desloratadină și metaboliți ai desloratadinei a fost de aproximativ 50 de ori sau mai mare decât ASC la om la doza orală zilnică recomandată). Desloratadina nu a avut nici un efect asupra dezvoltării puilor la o doză orală de 3 mg/kg/zi (expunerea estimată la desloratadină și metaboliți ai desloratadinei a fost de aproximativ 7 ori mai mare decât ASC la om la doza orală zilnică recomandată). Cu toate acestea, nu există studii adecvate și bine controlate la femeile însărcinate.

Mamele care alăptează: Desloratadina trece în laptele matern, de aceea trebuie luată o decizie dacă se întrerupe alăptarea sau se întrerupe desloratadina, ținând cont de importanța medicamentului pentru mamă.

Utilizare pediatrică: Doza recomandată de CLARINEX Sirop la copii și adolescenți se bazează pe compararea încrucișată a concentrației plasmatice de CLARINEX la adulți și la copii și adolescenți. Siguranța CLARINEX Sirop a fost stabilită la 246 de copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 11 ani în cadrul a trei studii clinice controlate cu placebo. Deoarece evoluția rinitei alergice sezoniere și perene și a urticariei cronice idiopatice și efectele CLARINEX sunt suficient de asemănătoare la populația pediatrică și la populația adultă, aceasta permite extrapolarea din datele privind eficacitatea adulților la pacienții pediatrici. Eficacitatea siropului CLARINEX la aceste grupe de vârstă este susținută de dovezile din studiile adecvate și bine controlate ale CLARINEX comprimate la adulți.



Comprimatul CLARINEX RediTabs 2,5 mg nu a fost evaluat la copii și adolescenți. Bioechivalența tabletei CLARINEX RediTabs și a tabletei RediTabs comercializate anterior a fost stabilită la adulți. Împreună cu studiile de determinare a dozei la copii și adolescenți descrise, datele farmacocinetice pentru CLARINEX RediTabs Tablets sprijină utilizarea dozei de 2,5 mg la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și 11 ani.

Utilizare geriatrică: Studiile clinice ale desloratadinei nu au inclus un număr suficient de subiecți cu vârsta de 65 de ani și peste pentru a determina dacă aceștia răspund diferit față de subiecții mai tineri. O altă experiență clinică raportată nu a identificat diferențe între pacienții vârstnici și cei mai tineri. În general, selectarea dozei pentru un pacient în vârstă trebuie să fie precaută, reflectând frecvența mai mare a scăderii funcției hepatice, renale sau cardiace și a bolii concomitente sau a altor terapii medicamentoase. (vedea **FARMACOLOGIE CLINICA- Populatii Speciale**).

Informații pentru pacienți: Pacienții trebuie instruiți să utilizeze comprimatele CLARINEX conform instrucțiunilor. Deoarece nu există efecte alimentare asupra biodisponibilității, pacienții pot fi instruiți că CLARINEX comprimate, sirop sau RediTabs pot fi luate indiferent de mese. Pacienții trebuie sfătuiți să nu crească doza sau frecvența dozării, deoarece studiile nu au demonstrat eficacitate crescută la doze mai mari și poate apărea somnolență.

Fenilcetonurice: Comprimatele CLARINEX RediTabs conțin fenilalanină 2,9 mg per 5 mg comprimat CLARINEX RediTabs sau 1,4 mg pe comprimat CLARINEX RediTabs 2,5 mg.

REACTII ADVERSE:

Adulți și Adolescenți

Rinită alergică: În studiile cu doze multiple controlate cu placebo, 2834 de pacienți cu vârsta de 12 ani sau peste au primit comprimate CLARINEX în doze de 2,5 mg până la 20 mg pe zi, dintre care 1655 pacienți au primit doza zilnică recomandată de 5 mg. La pacienții cărora li s-a administrat 5 mg pe zi, rata evenimentelor adverse a fost similară între CLARINEX și



pacienții tratați cu placebo. Procentul de pacienți care s-au retras prematur din cauza evenimentelor adverse a fost de 2,4% în grupul CLARINEX și de 2,6% în grupul placebo. Nu au existat evenimente adverse grave în aceste studii la pacienții cărora li s-a administrat desloratadină. Toate evenimentele adverse care au fost raportate de mai mult sau egal cu 2% dintre pacienții cărora li s-a administrat doza zilnică recomandată de CLARINEX Tablete (5,0 mg o dată pe zi) și care au fost mai frecvente cu CLARINEX Tablet decât cu placebo, sunt enumerate în **Tabelul 5**.

Tabelul 5

Incidența evenimentelor adverse raportate de 2% sau mai mult dintre adulți și adolescenți Pacienți cu rinită alergică în studii clinice controlate cu placebo, cu doze multiple cu formularea comprimatelor CLARINEX

Experiență adversă	Tablete Clarinex 5 mg (n=1.655)	Placebo (n=1.652)
Faringită	4,1%	2,0%
Gură uscată	3,0%	1,9%
mialgie	2,1%	1,8%
Oboseală	2,1%	1,2%
Somnolență	2,1%	1,8%
dismenoree	2,1%	1,6%

Frecvența și amploarea anomaliilor de laborator și electrocardiografice au fost similare la pacienții tratați cu CLARINEX și cu placebo.

Nu au existat diferențe în ceea ce privește evenimentele adverse pentru subgrupurile de pacienți, așa cum sunt definite în funcție de sex, vârstă sau rasă.

Urticarie cronică idiopatică: În studiile cu doze multiple, controlate cu placebo, privind urticaria cronică idiopatică, 211 pacienți cu vârsta de 12 ani sau peste au primit comprimate CLARINEX și 205 au primit placebo. Evenimentele adverse care au fost raportate de mai mult sau egal cu 2% dintre pacienții cărora li s-a administrat CLARINEX comprimate și care au fost mai frecvente cu CLARINEX decât cu placebo (ratele pentru CLARINEX și placebo,



respectiv): cefalee (14%, 13%), greață (5%, 2%), oboseală (5%, 1%), amețeli (4%, 3%), faringită (3%, 2%), dispepsie (3%, 1%) și mialgie (3%, 1%).

Pediatrie

Două sute patruzeci și șase de subiecți copii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 11 ani au primit CLARINEX Sirop timp de 15 zile în trei studii clinice controlate cu placebo. Subiecții pediatrici cu vârsta cuprinsă între 6 și 11 ani au primit 2,5 mg o dată pe zi, subiecții cu vârsta cuprinsă între 1 și 5 ani au primit 1,25 mg o dată pe zi, iar subiecții cu vârsta cuprinsă între 6 și 11 luni au primit 1,0 mg o dată pe zi. La subiecții cu vârsta cuprinsă între 6 și 11 ani, niciun eveniment advers individual nu a fost raportat de 2% sau mai mulți dintre subiecți. La subiecții cu vârsta cuprinsă între 2 și 5 ani, evenimentele adverse raportate pentru CLARINEX și placebo la cel puțin 2% dintre subiecții cărora li s-a administrat sirop CLARINEX și cu o frecvență mai mare decât placebo au fost febră (5,5%, 5,4%), infecția tractului urinar (3,6%, 0%) și varicelă (3,6%, 0%). La subiecții cu vârsta cuprinsă între 12 și 23 de luni, Evenimentele adverse raportate pentru produsul CLARINEX și Placebo la cel puțin 2% dintre subiecții cărora li s-a administrat CLARINEX Sirop și cu o frecvență mai mare decât placebo au fost febră (16,9%, 12,9%), diaree (15,4% 11,3%), infecții ale tractului respirator superior (10,8% , 9,7%), tuse (10,8%, 6,5%), apetit crescut (3,1%, 1,6%), labilitate emoțională (3,1%, 0%), epistaxis (3,1%, 0%), infecție parazitară, (3,1% , 0%) faringită (3,1%, 0%), erupții cutanate maculopapulare (3,1%, 0%). La subiecții cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 11 luni, evenimentele adverse raportate pentru CLARINEX și Placebo la cel puțin 2% dintre subiecții cărora li sa administrat CLARINEX Sirop și cu o frecvență mai mare decât placebo au fost infecții ale tractului respirator superior (21,2%, 12,9%), diaree (19,7%) .% 8,1%), febră (12,1%, 1,6%), iritabilitate (12,1%, 11,3%) tuse (10,6%, 9,7%), somnolență (9,1%, 8,1%), bronșită (6,1%, 0%), otită medie (6,1%, 1,6%), vărsături (6,1%, 3,2%), anorexie (4,5%, 1,6%), faringită (4,5%, 1,6%), insomnie (4,5%, 0%), rinoree (4,5%, 3,2%), eritem (3,0%, 1,6%) și greață (3,0%, 0%). Nu au existat modificări semnificative clinic în niciun parametru electrocardiografic, inclusiv în



Intervalul QTc. Doar unul dintre cei 246 de copii și adolescenți cărora li s-a administrat sirop CLARINEX în studiile clinice a întrerupt tratamentul din cauza unui eveniment advers.

Observat în timpul practicii clinice

Următoarele evenimente adverse spontane au fost raportate în timpul introducerii pe piață a desloratadinei: tahicardie, palpitații, cazuri rare de reacții de hipersensibilitate (cum ar fi erupții cutanate, prurit, urticarie, edem, dispnee și anafilaxie), hiperactivitate psihomotorie, convulsii și creșterea enzimelor hepatice, inclusiv bilirubină și, foarte rar, hepatită.

Abuzul și dependența de droguri: Nu există informații care să indice că apar abuz sau dependență cu tabletele CLARINEX.

Supradozaj: Informațiile privind supradozajul acut sunt limitate la experiența din studiile clinice efectuate în timpul dezvoltării produsului CLARINEX. Într-un studiu cu doze variate, la doze de 10 mg și 20 mg/zi a fost raportată somnolență.

Doze zilnice unice de 45 mg au fost administrate voluntarilor normali, bărbați și femei, timp de 10 zile. Toate ECG-urile obținute în acest studiu au fost citite manual în mod orb de către un cardiolog. La subiecții tratați cu CLARINEX, a existat o creștere a frecvenței cardiace medii de 9,2 bpm comparativ cu placebo. Intervalul QT a fost corectat pentru ritmul cardiac (QT_c) atât prin metoda Bazett, cât și prin metoda Fridericia. Folosind QT_c(Bazett) a existat o creștere medie de 8,1 msec la subiecții tratați cu CLARINEX comparativ cu placebo. Folosind QT_c (Fridericia) a existat o creștere medie de 0,4 msec la subiecții tratați cu CLARINEX comparativ cu placebo. Nu au fost raportate evenimente adverse relevante clinic.

În caz de supradozaj, luați în considerare măsurile standard pentru a elimina orice medicament neabsorbit. Se recomandă tratament simptomatic și de susținere. Desloratadina și 3-hidroxidesloratadina nu sunt eliminate prin hemodializă.

Letalitatea a apărut la șobolani la doze orale de 250 mg/kg sau mai mari (expunerea estimată la desloratadină și metaboliții desloratadinei a fost de aproximativ 120 de ori mai mare decât ASC la om la doza orală zilnică recomandată). Mediana orală

doza letală la șoareci a fost de 353 mg/kg (expunerea estimată la desloratadină a fost de aproximativ 290 de ori mai mare decât doza orală zilnică la om la un mg/m²).²bază). Nu s-au produs decese la doze orale de până la 250 mg/kg la maimuțe (expunerea estimată la desloratadină a fost de aproximativ 810 ori mai mare decât doza orală zilnică la om la un mg/m²).²bază).

DOZAJ SI ADMINISTRARE:

Adulți și copii cu vârsta de 12 ani și peste:doza recomandată de CLARINEX Tablete sau CLARINEX RediTabs Tablets este de un comprimat de 5 mg o dată pe zi sau doza recomandată de CLARINEX Sirop este de 2 lingurițe (5 mg în 10 ml) o dată pe zi.

Copii cu vârsta cuprinsă între 6 și 11 ani:Doza recomandată de CLARINEX Sirop este de 1 linguriță (2,5 mg în 5 ml) o dată pe zi sau doza recomandată de CLARINEX RediTabs Tablets este de un comprimat de 2,5 mg o dată pe zi.

Copii cu vârsta cuprinsă între 12 luni și 5 ani:Doza recomandată de sirop CLARINEX este 1/2lingurita (1,25 mg in 2,5 ml) o data pe zi.

Copii cu vârsta cuprinsă între 6 și 11 luni:Doza recomandată de CLARINEX Sirop este de 2 ml (1,0 mg) o dată pe zi.

Doza adecvată vârstei de CLARINEX Sirop trebuie administrată cu un picurător de măsurare sau o seringă disponibilă în comerț, care este calibrată pentru a furniza 2 ml și 2,5 ml (1/2 linguriță).

La pacienții adulți cu insuficiență hepatică sau renală, se recomandă o doză inițială de un comprimat de 5 mg o dată la două zile, pe baza datelor farmacocinetice. Recomandarea de dozare pentru copiii cu insuficiență hepatică sau renală nu poate fi făcută din cauza lipsei de date.

Administrare de CLARINEX RediTabs Tablete: Loc CLARINEX (desloratadină) RediTabs Tabletele pe limbă și se lasă să se dezintegreze înainte



SCHERING-PLOUGH RESEARCH INSTITUTE

înghițind. Dezintegrarea tabletei are loc rapid. Se administrează cu sau fără apă. Luați comprimatul imediat după deschiderea blisterului.

CUM SE LIVRĂ: Tablete CLARINEX: Comprimate filmate „C5”, de culoare albastru deschis în relief; care sunt ambalate în sticle de plastic din polietilenă de înaltă densitate de 100 (NDC 0085-1264-01) și 500 (NDC 0085-1264-02). De asemenea, disponibil, pachet CLARINEX Unit-of-Use de 30 de comprimate (3 x 10; 10 blistere per card) (NDC 0085-1264-04); și Doză unitară-Pachet de spital de 100 de tablete (10 x 10; 10 blistere per card) (NDC 0085-1264-03).

Protejați ambalajul unității de utilizare și pachetul de doză unitară-spital de umiditate excesivă.

A se păstra la 25°C (77°F); excursii permise la 15-30°C (59-86°F) [vezi Temperatura controlată a camerei USP]

Sensibil la căldură. Evitați expunerea la sau peste 30°C (86°F).

Sirop CLARINEX: lichid limpede de culoare portocalie care conține 0,5 mg/1 ml desloratadină într-o sticlă chihlimbar de 16 uncii (NDC 0085-1334-01) și o sticlă de sticlă chihlimbar de 4 uncii (NDC 0085-1334-02).

Magazin la 25°C (77°F); excursii permise până la 15° -30°C (59°-86°F) [vezi Temperatura camerei controlată USP] Protejați de lumină.

CLARINEX REDITABS (desloratadină comprimate cu dezintegrare orală) 2,5 mg și 5 mg: comprimate de culoare roșu deschis, cu fața plată, rotunde, cu pete, cu „A” inscripționat pe o parte pentru comprimatele de 5 mg și un „K” marcat pe una dintre fețe pentru comprimatele de 2,5 mg. Un comprimat pe cavități în blistere din folie/folie. Cutii cu 30 de comprimate (conțin 5 x 6) 5 mg - NDC 0085-1384-01 și 2,5 mg - NDC 0085-1408-01.



SCHERING-PLOUGH RESEARCH INSTITUTE

**Magazin la 25°C (77°F); excursii permise până la 15° -30°C (59°-86°F)
[Vezi Temperatura camerei controlată USP].**

Schering

Corporația Schering

Kenilworth, New Jersey 07033 SUA

Marca CLARINEX REDITABS de tablete de dezloratadină cu dezintegrare orală este fabricată pentru Schering Corporation de către CIMA LABS INC.®Eden Prairie, MN Brevetele SUA nr. 4.659.716; 4.863.931; 5.595.997;[5.178.878](#);6.514.520 și 6.100.274

Drepturi de autor©2004, 2005, Schering Corporation. Toate drepturile rezervate.

REV 10/05

XXXXXXXX



SCHERING-PLOUGH RESEARCH INSTITUTE