

APROVADO EM
17-03-2018
INFARMED

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Desloratadina Worldrugs 0,5 mg/ml solução oral

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada ml de solução oral contém 0,5 mg de desloratadina.

Excipiente(s) com efeito conhecido:

Este medicamento contém 150 mg/ml de sorbitol.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução oral.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Desloratadina Worldrugs é indicado em adultos, adolescentes e crianças com idade igual ou superior a 1 ano para o alívio dos sintomas associados a:

- rinite alérgica (ver secção 5.1)
- urticária (ver secção 5.1)

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos:

10 ml (5 mg) de Desloratadina Worldrugs solução oral uma vez por dia.

População pediátrica:

O médico deve ter em consideração que a maioria dos casos de rinite em crianças com menos de 2 anos de idade é de origem infecciosa (ver secção 4.4) e que não existem dados que apoiem a utilização de Desloratadina Worldrugs no tratamento da rinite infecciosa.

Crianças de 1 aos 5 anos de idade: 2,5 ml (1,25 mg) de Desloratadina Worldrugs solução oral uma vez por dia.

Crianças dos 6 aos 11 anos de idade: 5 ml (2,5 mg) de Desloratadina Worldrugs solução oral uma vez por dia.

A segurança e eficácia de Desloratadina Worldrugs 0,5 mg/ml solução oral em crianças com idade inferior a 1 ano não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

A experiência com a utilização de desloratadina em crianças com idades entre 1 e 11 anos e adolescentes de 12 a 17 anos de idade, em ensaios clínicos de eficácia é limitada (ver secções 4.8 e 5.1).

A rinite alérgica intermitente (presença de sintomas durante menos de 4 dias por semana ou durante menos de 4 semanas) deve ser controlada de acordo com a avaliação dos antecedentes de doença do doente e o tratamento pode ser interrompido após a resolução dos sintomas e reiniciado após o reaparecimento dos mesmos.

Na rinite alérgica persistente (presença de sintomas durante 4 dias ou mais por semana e durante mais de 4 semanas) pode ser proposto aos doentes efetuar um tratamento contínuo durante os períodos de exposição a alergenos.

Modo de administração

Via oral.

A dose pode ser tomada com ou sem alimentos.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1, ou à loratadina.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Nas crianças com menos de 2 anos de idade é particularmente difícil distinguir um diagnóstico de rinite alérgica de outras formas de rinite. Para tal, devem ser considerados a ausência de infeções do trato respiratório superior ou de anomalias estruturais, bem como a anamnese do doente, exames físicos e os testes laboratoriais e cutâneos apropriados.

Aproximadamente 6 % dos adultos e crianças dos 2 aos 11 anos de idade possuem um fenótipo que se caracteriza por uma metabolização fraca da desloratadina, apresentando uma exposição elevada (ver secção 5.2). A segurança da desloratadina em crianças com idades entre os 2 e os 11 anos com metabolização fraca é idêntica à observada em crianças que metabolizam normalmente. Os efeitos da desloratadina em metabolizadores fracos com menos de 2 anos de idade, não foi estudada.

Convulsões

A desloratadina deve ser utilizada com precaução em doentes com antecedentes médicos ou familiares de convulsões, e principalmente em crianças pequenas que são mais suscetíveis a desenvolver novas crises de convulsões sob tratamento com desloratadina. O médico assistente pode considerar a descontinuação da desloratadina em doentes que tenham experienciado uma convulsão durante o tratamento.

Em caso de insuficiência renal grave, Desloratadina Worldrugs deve ser utilizado com precaução (ver secção 5.2).

Este medicamento contém sorbitol. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à frutose, não devem tomar este medicamento.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Em ensaios clínicos efetuados com desloratadina comprimidos nos quais foram coadministrados eritromicina ou cetoconazol não se observaram quaisquer interações clinicamente relevantes (ver secção 5.1).

Num ensaio clínico farmacológico, desloratadina comprimidos administrados concomitantemente com o álcool não potenciaram a diminuição do desempenho provocada pelo álcool. (ver secção 5.1).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de desloratadina em mulheres grávidas é limitada ou inexistente (menos de 300 gravidezes expostas). Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Como medida de precaução, é preferível evitar a utilização de Desloratadina Worldrugs durante a gravidez.

Amamentação

A desloratadina foi encontrada em recém-nascidos/lactentes amamentados por mulheres e tratamento. O efeito da desloratadina em recém-nascidos/lactentes é desconhecido. Deve ser tomada a decisão de descontinuar a amamentação ou de descontinuar/suspender o tratamento com Desloratadina Worldrugs, tendo em consideração o benefício da amamentação para a criança e o benefício do tratamento para a mãe.

Fertilidade

Não há dados disponíveis sobre fertilidade masculina e feminina.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os ensaios clínicos indicam que os efeitos da desloratadina sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis. Dever-se-á informar os doentes que a maioria das pessoas não sentiu sonolência. Contudo, dada a existência de variação individual na resposta a todos os medicamentos, é recomendado que os doentes sejam aconselhados a não realizarem atividades que requeiram alerta mental, como conduzir um carro ou utilizar máquinas, até que tenham estabelecido a sua própria resposta ao medicamento.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Em ensaios clínicos realizados numa população pediátrica, a formulação em xarope de desloratadina foi administrada a um total de 246 crianças com idades entre os 6 meses e os 11 anos. A incidência global de acontecimentos adversos em crianças entre os 2 e os 11 anos foi semelhante para os grupos de doentes que receberam desloratadina e placebo. Em crianças com idades entre os 6 e os 23 meses, as reações adversas mais frequentes notificadas em excesso comparativamente com o placebo foram diarreia (3,7 %), febre (2,3 %) e insónia (2,3 %). Num estudo

adicional, não foram observados eventos adversos em indivíduos dos 6 aos 11 anos de idade após uma toma única de 2,5 mg de solução oral de desloratadina.

Na dose recomendada, em ensaios clínicos que incluíram adultos e adolescentes em várias indicações terapêuticas, incluindo rinite alérgica e urticária idiopática crônica, foram descritos efeitos indesejáveis com desloratadina em mais 3 % dos doentes comparativamente com aqueles que receberam placebo. Os acontecimentos adversos mais frequentes, reportados em excesso comparativamente com o placebo foram fadiga (1,2 %), xerostomia (0,8 %) e cefaleias (0,6 %).

Lista tabelada de reações adversas

Durante o período de pós-comercialização foram notificados, muito raramente, outros efeitos indesejáveis que se encontram listados na tabela seguinte. As frequências são definidas como muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), e muito raros ($< 1/10.000$).

Classes de sistemas de órgãos	Frequência	Reações adversas observadas com desloratadina
Perturbações do foro psiquiátrico	Muito raros Desconhecido	Alucinações Comportamento anormal, agressividade
Doenças do sistema nervoso	Frequentes Frequentes (crianças com menos de 2 anos) Muito raros	Cefaleia Insónia Tonturas, sonolência, insónia, hiperactividade psicomotora, convulsões
Cardiopatias	Muito raros Desconhecido	Taquicardia, palpitações Prolongamento do intervalo QT
Doenças gastrointestinais	Frequentes Frequentes (crianças com menos de 2 anos) Muito raros	Xerostomia Diarreia Dor abdominal, náuseas, vômitos, dispepsia, diarreia
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Desconhecido	Fotossensibilidade
Afeções hepatobiliares	Muito raros	Elevação das enzimas hepáticas, bilirrubina aumentada, hepatite
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Muito raros	Mialgia
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Frequentes Frequentes (crianças com menos de 2 anos) Muito raros	Fadiga Febre Reações de hipersensibilidade (tais

		como anafilaxia, angioedema, dispneia, prurido, erupção cutânea, e urticária)
Exames complementares de diagnóstico	Desconhecido	Aumento de peso
Doenças do metabolismo e da nutrição	Desconhecido	Apetite aumentado

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através de:

INFARMED, I.P.

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 7373

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Caso se verifique sobredosagem, deve considerar-se a adoção de medidas padrão para remover a substância ativa não absorvida. Recomenda-se a utilização de um tratamento sintomático e de suporte.

Com base num ensaio clínico com doses múltiplas em adultos e adolescentes, no qual se procedeu à administração de uma dose até 45 mg de desloratadina (nove vezes a dose clínica), não se observaram quaisquer efeitos clinicamente relevantes.

A desloratadina não é eliminada por hemodiálise; desconhece-se se é eliminada por diálise peritoneal.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 10.1.2 Medicação antialérgica. Anti-histamínicos. Anti-histamínicos H1 não sedativos. código ATC: R06A X27

Mecanismo de ação

A desloratadina é um antagonista da histamina de ação prolongada, não sedativo, com atividade antagonista, seletiva para os recetores H1 periféricos. Após a administração oral, a desloratadina bloqueia seletivamente os recetores-H1 periféricos da histamina, visto que a substância não consegue penetrar no sistema nervoso central.

A desloratadina tem demonstrado propriedades antialérgicas em estudos in vitro. Estas incluem a inibição da libertação das citocinas pró-inflamatórias como, por exemplo, IL-4, IL-6, IL-8 e IL-13 de mastócitos/basófilos humanos, bem como a inibição da expressão da molécula de aderência selectina-P nas células endoteliais. A relevância clínica destas observações permanece por confirmar.

Eficácia e segurança clínicas

A eficácia de desloratadina solução oral não foi investigada em ensaios pediátricos efetuados separadamente.

No entanto, a segurança de desloratadina xarope, com a mesma concentração de desloratadina, foi demonstrada em três ensaios pediátricos. Crianças com idades entre 1-11 anos, candidatos a terapêutica anti-histamínica, receberam uma dose diária de desloratadina de 1,25 mg (entre 1 e 5 anos de idade) ou 2,5 mg (entre 6 e 11 anos de idade). O tratamento foi bem tolerado de acordo com os dados dos testes laboratoriais clínicos, sinais vitais e dados de ECG, incluindo o intervalo QTc. Nas doses recomendadas, as concentrações plasmáticas da desloratadina (ver secção 5.2) foram comparáveis nas populações de doentes adultos e pediátricos. Assim, uma vez que o decurso de rinite alérgica/urticária idiopática crónica e o perfil da desloratadina são semelhantes em doentes adultos e pediátricos, os dados de eficácia da desloratadina em adultos podem ser extrapolados para a população pediátrica.

Num ensaio clínico de doses múltiplas, em adultos e adolescentes, em que foram administradas diariamente doses até 20 mg de desloratadina durante 14 dias, não foram observados efeitos cardiovasculares clinicamente ou estatisticamente relevantes. Num ensaio de farmacologia clínica realizado em adultos e adolescentes em que a desloratadina foi administrada a adultos numa dose diária de 45 mg (9 vezes a dose clínica) durante dez dias, não foi descrito qualquer prolongamento do intervalo QTc.

A desloratadina não penetra rapidamente no sistema nervoso central. Em ensaios clínicos controlados, na dose recomendada de 5 mg por dia em adultos e adolescentes, não foi referida uma maior incidência de sonolência em comparação com o placebo. Desloratadina comprimidos não demonstrou afetar o rendimento psicomotor em ensaios clínicos, quando administrado numa dose única diária de 7,5 mg em adultos e adolescentes. Num estudo de dose única efetuado em adultos, a desloratadina 5 mg não afetou as medidas padrão da capacidade de pilotar um avião, incluindo a exacerbação de sonolência subjetiva ou tarefas relacionadas com a pilotagem.

Os ensaios de farmacologia clínica em adultos revelaram que a administração concomitante com álcool não potenciou a diminuição do rendimento psicomotor induzido pelo álcool, nem o aumento da sonolência. Não foram observadas diferenças significativas nos resultados dos testes psicomotores entre os grupos da desloratadina e do placebo, quando o fármaco foi administrado isoladamente ou em combinação com álcool.

Não foram observadas quaisquer alterações clinicamente relevantes nas concentrações plasmáticas da desloratadina em ensaios de interação com o cetoconazol e a eritromicina, nos quais foram utilizadas doses múltiplas.

A eficácia de desloratadina xarope não tem sido investigada em ensaios pediátricos em crianças com menos de 12 anos de idade.

Nos doentes adultos e adolescentes com rinite alérgica, desloratadina comprimidos foi eficaz no alívio de sintomas como espirros, descarga nasal e prurido, bem como prurido ocular, lacrimejar e vermelhidão, e prurido do palato. Desloratadina controlou efetivamente os sintomas durante 24 horas. A eficácia de desloratadina comprimidos não tem sido demonstrada claramente em ensaios com doentes adolescentes de 12 a 17 anos de idade.

Para além das classificações estabelecidas de sazonal e perene, a rinite alérgica pode ser alternativamente classificada como rinite alérgica intermitente e rinite alérgica persistente, de acordo com a duração dos sintomas. A rinite alérgica intermitente é definida como a presença de sintomas durante menos de 4 dias por semana ou durante menos de 4 semanas. A rinite alérgica persistente é definida como a presença de sintomas durante 4 dias ou mais por semana e durante mais de 4 semanas.

Desloratadina comprimidos foi eficaz no alívio de diversos sintomas associados a rinite alérgica sazonal, conforme foi demonstrado pela avaliação global do questionário da qualidade de vida relativo a rinoconjuntivite. A melhoria mais importante foi observada no domínio dos problemas práticos e atividades quotidianas limitadas pelos sintomas.

A urticária idiopática crónica foi estudada como um modelo para situações de urticária, uma vez que a fisiopatologia subjacente é semelhante, independentemente da sua etiologia, e porque os doentes crónicos podem ser mais facilmente recrutados prospectivamente. Uma vez que a libertação de histamina é o fator causal em todas as situações de urticária, espera-se que a desloratadina seja eficaz no alívio dos sintomas para outras situações de urticária, para além da urticária idiopática crónica, conforme aconselhado nas orientações clínicas.

Em dois ensaios clínicos controlados com placebo com a duração de seis semanas, realizados em doentes com urticária idiopática crónica, a desloratadina foi eficaz no alívio do prurido e na diminuição do tamanho e número das pápulas de urticária no final do intervalo da primeira dose. Em cada ensaio, os efeitos foram mantidos ao longo do intervalo posológico de 24 horas. Tal como com outros ensaios clínicos efetuados com anti-histamínicos na urticária idiopática crónica, foram excluídos uma minoria de doentes identificados como não respondedores aos anti-histamínicos. Observou-se uma melhoria de mais de 50 % no prurido em 55 % dos doentes tratados com desloratadina comparativamente com 19 % dos doentes tratados com placebo. A terapêutica com desloratadina também reduziu significativamente a interferência com o sono e a atividade diária, tal como medido pela escala de quatro pontos utilizada para avaliar estas variáveis.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

As concentrações plasmáticas de desloratadina são detetáveis no período de 30 minutos após a administração em adultos e adolescentes. A desloratadina é bem absorvida, sendo atingida a concentração máxima cerca de 3 horas após a administração; a semivida da fase terminal é de aproximadamente 27 horas. O grau

de acumulação da desloratadina foi consistente com a sua semivida (aproximadamente 27 horas) e com um regime posológico de uma dose diária. A biodisponibilidade da desloratadina foi proporcional à dose no intervalo posológico de 5 mg a 20 mg.

Numa série de ensaios farmacocinéticos e clínicos, 6 % dos indivíduos atingiram uma concentração mais elevada de desloratadina. A prevalência deste fenótipo, caracterizado por metabolização fraca, foi comparável entre indivíduos adultos (6 %) e crianças entre os 2 e os 11 anos de idade (6 %) e maior entre Negros (18 % em adultos, 16 % em crianças) do que em Caucasianos (2 % em adultos, 3 % em crianças) em ambas as populações.

Num estudo farmacocinético de doses múltiplas, realizado com a formulação comprimidos em voluntários saudáveis, verificou-se que quatro destes indivíduos eram metabolizadores fracos de desloratadina. Estes indivíduos apresentaram uma concentração C_{max} cerca de 3-vezes superior às 7 horas, aproximadamente, e apresentaram uma fase de semivida terminal de, aproximadamente, 89 horas.

Foram observados parâmetros farmacocinéticos semelhantes num estudo farmacocinético de doses múltiplas realizado com a formulação de xarope em crianças metabolizadores fracos entre os 2 e os 11 anos de idade, com diagnóstico de rinite alérgica. A exposição (AUC) da desloratadina foi cerca de 6 vezes superior e a C_{max} foi cerca de 3 a 4 vezes mais elevada às 3-6 horas, observando-se uma semivida terminal de, aproximadamente, 120 horas. A exposição foi idêntica em adultos e crianças

metabolizadores fracos quando tratados com doses apropriadas à idade. O perfil geral de segurança nestes indivíduos não foi diferente do observado na população em geral. Os efeitos de desloratadina em metabolizadores fracos com menos de 2 anos de idade não foram estudados.

Em estudos de dose única efetuados separadamente, nas doses recomendadas, os doentes pediátricos tiveram valores de AUC e C_{max} de desloratadina comparáveis aos dos adultos que tomaram uma dose de 5 mg de xarope de desloratadina.

Distribuição

A desloratadina liga-se moderadamente (83 % - 87 %) às proteínas plasmáticas. Não existe qualquer evidência, clinicamente relevante, de acumulação da substância ativa após a administração de uma dose diária única de desloratadina em adultos e adolescentes (5 mg a 20 mg) durante 14 dias.

Num ensaio de doses únicas, cruzado, com desloratadina, as formulações de comprimidos e xarope demonstraram ser bioequivalentes. Como desloratadina solução oral contém a mesma concentração de desloratadina, não foram necessários estudos de bioequivalência sendo esperado que seja equivalente ao xarope e comprimidos.

Biotransformação

Não foi ainda identificada a enzima responsável pelo metabolismo da desloratadina e, portanto, não podem ser completamente excluídas algumas interações com outros medicamentos. A desloratadina não inibe o CYP3A4 in vivo, e estudos in vitro demonstraram que o medicamento não inibe o CYP2D6 e não é nem um substrato, nem um inibidor da P-glicoproteína.

Eliminação

Num estudo clínico de administração única, com uma dose de 7,5 mg de desloratadina, não foi observado qualquer efeito dos alimentos (pequeno almoço com elevado teor em gorduras e hipercalórico) sobre a biodisponibilidade da desloratadina. Num outro estudo, o sumo de toranja não teve qualquer efeito na biodisponibilidade da desloratadina.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

A desloratadina é o principal metabolito ativo da loratadina. Os estudos não clínicos realizados com a desloratadina e a loratadina demonstraram a ausência de diferenças qualitativas ou quantitativas entre o perfil de toxicidade da desloratadina e da loratadina, quando os níveis de exposição à desloratadina eram comparáveis. Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, potencial carcinogénico, toxicidade reprodutiva e desenvolvimento. Foi demonstrada ausência de potencial carcinogénico em estudos realizados com desloratadina e loratadina.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

solução de sorbitol a 70%
propilenoglicol
sucralose
hipromelose
aroma de pêsego
citrato de sódio
ácido cítrico anidro
edetato dissódico
água purificada

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

2 anos.
Utilizar no período de 2 meses após abertura.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 25°C.
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Desloratadina Worldrugs solução oral é fornecido em frascos de vidro âmbar tipo III de 200 ml, com tampa de plástico com rosca com segurança para crianças, com um dispositivo de medida.

O frasco é acondicionado em embalagem de cartão.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais para a eliminação.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Phagecon – Serviços e Consultoria Farmacêutica, Lda.
Avenida José Malhoa, n.º2, Edifício Malhoa Plaza - 3º piso, escritório 3.7
1070-325 Lisboa
PORTUGAL
Telefone: (+351) 212 697 910
Fax: (+351) 212 697 919
Email: phagecon@phagecon.pt

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO