



BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Aerius 5 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 5 mg desloratadine.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tabletten

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Aerius is geïndiceerd voor de verlichting van symptomen geassocieerd met:

- allergische rhinitis (zie rubriek 5.1)
- urticaria (zie rubriek 5.1)

4.2 Dosering en wijze van toediening

Volwassenen en adolescenten (12 jaar en ouder): één tablet, eenmaal per dag, wel of niet bij de maaltijd voor de verlichting van symptomen geassocieerd met allergische rhinitis (waaronder intermitterende en persistente allergische rhinitis) en urticaria (zie rubriek 5.1).

Er is beperkte ervaring, wat betreft de werkzaamheid in klinische studies, met het gebruik van desloratadine bij adolescenten van 12 tot 17 jaar (zie rubrieken 4.8 en 5.1).

Intermitterende allergische rhinitis (symptomen zijn aanwezig gedurende minder dan 4 dagen per week of gedurende minder dan 4 weken) moet worden behandeld naargelang van de ziektegeschiedenis van de patiënt, en de behandeling kan worden stopgezet na het verdwijnen van de symptomen en opnieuw worden opgestart wanneer de symptomen terugkeren. Bij persistente allergische rhinitis (symptomen zijn aanwezig gedurende 4 dagen of meer per week en gedurende meer dan 4 weken) kan voortgezette behandeling worden voorgesteld aan de patiënt tijdens de perioden van blootstelling aan allergenen.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het werkzaam bestanddeel, voor één van de hulpstoffen of voor loratadine.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

De werkzaamheid en de veiligheid van Aerius tabletten bij kinderen jonger dan 12 jaar werden nog niet vastgesteld.

Bij ernstige nierinsufficiëntie moet Aerius met omzichtigheid worden gebruikt (zie rubriek 5.2).

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er werden geen klinisch relevante interacties waargenomen in klinische onderzoeken met desloratadinetabletten waarbij tegelijkertijd erythromycine of ketoconazol werd toegediend (zie rubriek 5.1).

In een klinisch farmacologisch onderzoek potentieerde Aeries gelijktijdig ingenomen met alcohol de negatieve effecten van alcohol op de prestatie niet (zie rubriek 5.1).

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Desloratadine vertoonde geen teratogeen vermogen in dierproeven. De veiligheid van het gebruik van het geneesmiddel tijdens de zwangerschap werd niet bewezen. Daarom wordt het gebruik van Aeries tijdens de zwangerschap niet aanbevolen.

Desloratadine wordt uitgescheiden in de moedermelk; daarom wordt het gebruik van Aeries niet aanbevolen bij vrouwen die borstvoeding geven.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen

In klinische studies naar de rijvaardigheid deed zich geen stoornis voor bij patiënten die desloratadine kregen. Patiënten dienen echter geïnformeerd te worden dat sommigen in zeer zeldzame gevallen slaperigheid ondervinden, hetgeen hun rijvaardigheid en hun vermogen om machines te bedienen kan beïnvloeden.

4.8 Bijwerkingen

In klinische onderzoeken met een reeks indicaties waaronder allergische rhinitis en chronische idiopathische urticaria werden er bij de aanbevolen dosis van 5 mg per dag bijwerkingen waargenomen bij 3 % meer patiënten die behandeld werden met Aeries dan bij degenen behandeld met placebo. De meest frequente bijwerkingen die vaker gemeld werden dan met placebo waren vermoeidheid (1,2 %), droge mond (0,8 %) en hoofdpijn (0,6 %). In een klinisch onderzoek met 578 adolescente patiënten van 12 tot 17 jaar was hoofdpijn de meest voorkomende bijwerking; dit kwam voor bij 5,9 % van de patiënten die met desloratadine behandeld werden en bij 6,9 % van de patiënten die placebo kregen. Andere bijwerkingen die zeer zelden gemeld werden na het in de handel brengen, zijn weergegeven in onderstaande tabel.

Psychische stoornissen	Hallucinaties
Zenuwstelselaandoeningen	Duizeligheid, slaperigheid, slapeloosheid, psychomotorische hyperactiviteit, aanvallen
Hartaandoeningen	Tachycardie, palpitaties
Maagdarmsstelselaandoeningen	Abdominale pijn, nausea, braken, dyspepsie, diarree
Lever- en galaandoeningen	Verhoging van de leverenzymen, verhoogde bilirubine, hepatitis
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Myalgie
Algemene aandoeningen	Overgevoeligheidsreacties (zoals anafylaxie, angio-oedeem, dyspnoe, pruritus, rash en urticaria)

4.9 Overdosering

Overweeg in geval van overdosering standaardmaatregelen om het niet-geabsorbeerde werkzaam bestanddeel te elimineren. Een symptomatische en ondersteunende behandeling wordt aanbevolen.

In een klinisch onderzoek met meervoudige dosis, waarbij tot 45 mg desloratadine werd toegediend (negen keer de klinische dosis), werden er geen klinisch relevante effecten waargenomen.

Desloratadine wordt niet door hemodialyse geëlimineerd; het is niet bekend of peritoneale dialyse desloratadine kan elimineren.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antihistaminica – H₁-antagonist, ATC-code: R06A X27

Desloratadine is een lang werkende, niet-sederende histamineantagonist met een selectieve perifere H₁-receptor-antagonistische activiteit. Na orale toediening blokkeert desloratadine de perifere histamine-H₁-receptoren op een selectieve manier, omdat de stof niet tot het centraal zenuwstelsel doordringt.

Uit *in vitro* onderzoeken is gebleken dat desloratadine anti-allergische eigenschappen heeft. Dit omvat de inhibitie van de vrijgave van pro-inflammatoire cytokines zoals IL-4, IL-6, IL-8 en IL-13 van menselijke mestcellen/basofielen alsook de inhibitie van de expressie van het adhesiemolecuul P-selectine op endotheelcellen. De klinische relevantie van deze observaties moet nog bevestigd worden.

In een klinisch onderzoek met meervoudige dosis waarin tot 20 mg desloratadine dagelijks werd toegediend gedurende 14 dagen, werden er geen statistisch of klinisch relevante cardiovasculaire effecten waargenomen. In een klinisch farmacologisch onderzoek waarin een dosis van 45 mg desloratadine per dag (negen keer de klinische dosis) werd toegediend gedurende tien dagen, werd er geen verlenging van het QTc-interval waargenomen.

Er werden geen klinisch relevante wijzigingen van de desloratadineconcentraties in het plasma waargenomen in onderzoeken naar interactie met meervoudige dosis ketoconazol en erythromycine.

Desloratadine dringt moeilijk door in het centraal zenuwstelsel. In gecontroleerde klinische studies bij de aanbevolen dosis van 5 mg per dag was er geen overmatige incidentie van slaperigheid in vergelijking met placebo. Toediening van één dosis van 7,5 mg Aerius per dag beïnvloedde de psychomotorische prestatie in klinische onderzoeken niet. Uit een onderzoek met eenmalige dosis bij volwassenen is gebleken dat 5 mg desloratadine de standaardmetingen van vliegprestaties, waaronder de subjectieve beoordeling van de toename van slaperigheid of taken i.v.m. het besturen van een vliegtuig, niet beïnvloedde.

In klinische farmacologische onderzoeken potentieerde de gelijktijdige toediening met alcohol noch de door alcohol geïnduceerde verslechtering van de prestatie, noch slaperigheid. Er werden geen significante verschillen gevonden tussen de resultaten van de psychomotorische test bij desloratadine- en placebogroepen, ongeacht of het alleen of met alcohol toegediend werd.

Bij patiënten met allergische rhinitis verlichtte Aerius doeltreffend symptomen zoals niezen, loopneus en jeukende neus, alsook jeukende, tranende en rode ogen en jeuk aan het palatum. Aerius hield deze symptomen doeltreffend onder controle gedurende 24 uur. De werkzaamheid van Aerius tabletten is niet duidelijk aangetoond in onderzoeken met adolescente patiënten van 12 tot 17 jaar.

Naast de gevestigde classificatie van seizoengebonden en niet-seizoengebonden kan allergische rhinitis op een andere manier geclassificeerd worden als intermitterende allergische rhinitis en persistente allergische rhinitis naargelang van de duur van de symptomen. Intermitterende allergische rhinitis wordt gedefinieerd als de aanwezigheid van symptomen gedurende minder dan 4 dagen per

week of gedurende minder dan 4 weken. Persistente allergische rhinitis wordt gedefinieerd als de aanwezigheid van symptomen gedurende 4 dagen of meer per week en gedurende meer dan 4 weken.

Aerius verlichtte doeltreffend de ongemakken van seizoengebonden allergische rhinitis zoals de totale score van de rhinoconjunctivitis kwaliteit-van-leven-vragenlijst weergeeft. De grootste verbetering werd waargenomen op het gebied van praktische problemen en activiteiten van het dagelijks leven die beperkt worden door de symptomen.

Chronische idiopathische urticaria werd onderzocht als een klinisch model voor urticariële aandoeningen, aangezien de onderliggende pathofysiologie vergelijkbaar is, ongeacht de etiologie, en aangezien chronische patiënten gemakkelijker prospectief kunnen worden gerekruteerd. Aangezien de afgifte van histamine een causale factor is bij alle urticariële ziektes, is desloratadine naar verwachting werkzaam bij de symptomatische verlichting van andere urticariële aandoeningen naast chronische idiopathische urticaria, zoals geadviseerd in klinische richtlijnen.

In twee placebo-gecontroleerde onderzoeken van zes weken met patiënten met chronische idiopathische urticaria bleek Aerius aan het einde van het eerste dosisinterval verlichting te bieden voor pruritus en het aantal en de grootte van de urticae te verminderen. In beide onderzoeken werden de effecten behouden gedurende het 24 uur durende dosisinterval. Zoals voor andere onderzoeken met antihistaminica voor chronische idiopathische urticaria, werd de minderheid van patiënten geïdentificeerd als niet reagerend op antihistaminica uitgesloten. Een verbetering van de pruritus met meer dan 50 % werd waargenomen bij 55 % van de patiënten behandeld met desloratadine, vergeleken met 19 % van de patiënten behandeld met placebo. De behandeling met Aerius verminderde eveneens significant de verstoring van de slaapfunctie en het functioneren overdag, wat gemeten werd door middel van een vierpuntenschaal die gebruikt werd om die variabelen te bepalen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Desloratadineconcentraties in het plasma kunnen worden opgespoord binnen 30 minuten na toediening. Desloratadine wordt goed geabsorbeerd en de maximale concentratie wordt na ongeveer 3 uur bereikt; de halfwaardetijd tijdens de terminale fase bedraagt ongeveer 27 uur. De mate van accumulatie van desloratadine was consistent met de halfwaardetijd (ongeveer 27 uur) en met een dosisfrequentie van eenmaal per dag. De biologische beschikbaarheid van desloratadine was evenredig met de dosis binnen het bereik van 5 mg tot 20 mg.

In een farmacokinetisch onderzoek waarbij de demografie van de patiënten vergelijkbaar was met die van de algemene seizoengebonden allergische rhinitis-populatie, werd een hogere concentratie desloratadine bereikt bij 4 % van de patiënten. Dit percentage kan variëren in functie van de etnische achtergrond. De maximale desloratadineconcentratie was ongeveer 3 maal hoger na ongeveer 7 uur met een halfwaardetijd tijdens de terminale fase van ongeveer 89 uur. Het veiligheidsprofiel van deze patiënten verschilde niet van dat van de algemene populatie.

Desloratadine bindt matig aan plasmaproteïnen (83 % - 87 %). Er is geen bewijs van klinisch significante geneesmiddelaccumulatie na één dosis desloratadine (5 mg tot 20 mg) per dag gedurende 14 dagen.

Het enzym dat verantwoordelijk is voor het metabolisme van desloratadine is nog niet geïdentificeerd en daarom kunnen sommige interacties met andere geneesmiddelen niet volledig uitgesloten worden. Desloratadine inhibeert CYP3A4 *in vivo* niet en *in vitro* onderzoeken hebben aangetoond dat het geneesmiddel CYP2D6 niet inhibeert en dat het geen substraat of remmer van P-glycoproteïne is.

In een onderzoek met eenmalige dosis waarbij de dosis desloratadine 7,5 mg bedroeg, bleek voedsel (vetrijk, calorierijk ontbijt) geen effect te hebben op de beschikbaarheid van desloratadine. Uit een ander onderzoek is gebleken dat grapefruitsap (pompelmoessap) geen effect heeft op de beschikbaarheid van desloratadine.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Desloratadine is de primaire actieve metabooliet van loratadine. Niet-klinische onderzoeken met desloratadine en loratadine hebben aangetoond dat er geen kwalitatieve of kwantitatieve verschillen zijn in het toxiciteitsprofiel van desloratadine en loratadine bij vergelijkbare niveaus van blootstelling aan desloratadine.

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en reproductietoxiciteit. Het ontbreken van carcinogeen vermogen werd aangetoond in onderzoeken met desloratadine en loratadine.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern: calciumwaterstoffosfaat dihydraat, microkristallijne cellulose, maïszetmeel, talk.
Tabletmhulling: filmomhulling (bevat lactose monohydraat, hypromellose, titaniumdioxide, macrogol 400, indigotine (E 132)), heldere omhulling (bevat hypromellose, macrogol 400), carnauba was, witte was.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Aerius wordt geleverd in een blisterverpakking met enkelvoudige dosis, van laminaat blisterfolie met een foliedichting.

De blisterverpakking bestaat uit een polychlorotrifluoroethyleen (PCTFE)/Polyvinylchloride (PVC) film (zijde waarmee het product in contact komt) en een aluminium foliedichting bedekt met een vinylaag die er door middel van warmte op werd aangebracht (zijde waarmee het product in contact komt); ze worden door middel van warmte aan elkaar gelast.

Verpakkingen van 1, 2, 3, 5, 7, 10, 14, 15, 20, 21, 30, 50, 90 en 100 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

SP Europe
Stallestraat 73
B-1180 Bruxelles
België

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste vergunning: 15 januari 2001
Datum van laatste hernieuwing: 15 januari 2006

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Aerius 0,5 mg/ml stroop

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén ml stroop bevat 0,5 mg desloratadine.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Stroop

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Aerius is geïndiceerd voor de verlichting van symptomen geassocieerd met:

- allergische rhinitis (zie rubriek 5.1)
- urticaria (zie rubriek 5.1)

4.2 Dosering en wijze van toediening

Aerius kan wel of niet bij de maaltijd genomen worden voor de verlichting van symptomen geassocieerd met allergische rhinitis (waaronder intermitterende en persistente allergische rhinitis) en urticaria (zie rubriek 5.1).

De voorschrijver dient zich ervan bewust te zijn dat de meeste gevallen van rhinitis bij kinderen jonger dan 2 jaar infectieus van oorsprong zijn (zie rubriek 4.4) en dat er geen gegevens beschikbaar zijn die de behandeling van infectieuze rhinitis met Aerius ondersteunen.

Kinderen van 1 tot en met 5 jaar: 2,5 ml (1,25 mg) Aerius stroop eenmaal per dag.

Kinderen van 6 tot en met 11 jaar: 5 ml (2,5 mg) Aerius stroop eenmaal per dag.

Volwassenen en adolescenten (12 jaar en ouder): 10 ml (5 mg) Aerius stroop eenmaal per dag.

Er is beperkte ervaring, wat betreft de werkzaamheid in klinische studies, met het gebruik van desloratadine bij adolescenten van 12 tot 17 jaar (zie rubrieken 4.8 en 5.1).

Intermitterende allergische rhinitis (symptomen zijn aanwezig gedurende minder dan 4 dagen per week of gedurende minder dan 4 weken) moet worden behandeld naargelang van de ziektegeschiedenis van de patiënt, en de behandeling kan worden stopgezet na het verdwijnen van de symptomen en opnieuw worden opgestart wanneer de symptomen terugkeren. Bij persistente allergische rhinitis (symptomen zijn aanwezig gedurende 4 dagen of meer per week en gedurende meer dan 4 weken) kan voortgezette behandeling worden voorgesteld aan de patiënt tijdens de perioden van blootstelling aan allergenen.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het werkzaam bestanddeel, voor één van de hulpstoffen of voor loratadine.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

De werkzaamheid en de veiligheid van Aerius stroop bij kinderen jonger dan 1 jaar werden nog niet vastgesteld.

Bij kinderen jonger dan 2 jaar is de diagnose van allergische rhinitis bijzonder moeilijk te onderscheiden van andere vormen van rhinitis. De afwezigheid van een bovenste luchtweginfectie of structurele abnormaliteiten, alsook de voorgeschiedenis van de patiënt, lichamelijke onderzoeken en geschikte laboratorium- en huidtesten moeten overwogen worden.

Ongeveer 6 % van de volwassenen en kinderen van 2 tot 11 jaar zijn wat fenotype betreft trage metabolisateurs van desloratadine en vertonen een hogere blootstelling (zie rubriek 5.2). De veiligheid van Aerius stroop bij kinderen van 2 tot 11 jaar die trage metabolisateurs zijn is dezelfde als bij kinderen die normale metabolisateurs zijn. De effecten van Aerius stroop bij trage metabolisateurs < 2 jaar werden niet bestudeerd.

Bij ernstige nierinsufficiëntie moet Aerius met omzichtigheid worden gebruikt (zie rubriek 5.2).

Dit geneesmiddel bevat sucrose en sorbitol; patiënten met zeldzame erfelijke fructose-intolerantie, glucose-galactosemalabsorptie of sucrase-isomaltase-insufficiëntie mogen dit geneesmiddel daarom niet gebruiken.

Dit geneesmiddel bevat de kleurstof E 110 die allergische reacties kan veroorzaken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er werden geen klinisch relevante interacties waargenomen in klinische onderzoeken met Aerius tabletten waarbij tegelijkertijd erythromycine of ketoconazol werd toegediend (zie rubriek 5.1).

In een klinisch farmacologisch onderzoek potentieerde Aerius tabletten gelijktijdig ingenomen met alcohol de negatieve effecten van alcohol op de prestatie niet (zie rubriek 5.1).

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Desloratadine vertoonde geen teratogeen vermogen in dierproeven. De veiligheid van het gebruik van het geneesmiddel tijdens de zwangerschap werd niet bewezen. Daarom wordt het gebruik van Aerius tijdens de zwangerschap niet aanbevolen.

Desloratadine wordt uitgescheiden in de moedermelk; daarom wordt het gebruik van Aerius niet aanbevolen bij vrouwen die borstvoeding geven.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen

In klinische studies naar de rijvaardigheid deed zich geen stoornis voor bij patiënten die desloratadine kregen. Patiënten dienen echter geïnformeerd te worden dat sommigen in zeer zeldzame gevallen slaperigheid ondervinden, hetgeen hun rijvaardigheid en hun vermogen om machines te bedienen kan beïnvloeden.

4.8 Bijwerkingen

In klinische onderzoeken met een pediatrie populatie werd Aerius stroop aan een totaal van 246 kinderen van 6 maanden tot en met 11 jaar toegediend. De totale incidentie van bijwerkingen bij kinderen van 2 tot 11 jaar was dezelfde voor de groepen die Aerius stroop of placebo kregen. Bij zuigelingen en peuters van 6 tot 23 maanden waren de meest frequente bijwerkingen die vaker gemeld werden dan bij placebo diarree (3,7 %), koorts (2,3 %) en slapeloosheid (2,3 %).

In klinische onderzoeken met volwassenen en adolescenten met een reeks indicaties waaronder allergische rhinitis en chronische idiopathische urticaria, werden er bij de aanbevolen dosis

bijwerkingen gemeld bij 3 % meer patiënten die behandeld werden met Aeries dan bij degenen behandeld met placebo. De meest frequente bijwerkingen die vaker gemeld werden dan met placebo waren vermoeidheid (1,2 %), droge mond (0,8 %) en hoofdpijn (0,6 %). Andere bijwerkingen die zeer zelden gemeld werden na het in de handel brengen, zijn weergegeven in onderstaande tabel.

Psychische stoornissen	Hallucinaties
Zenuwstelselaandoeningen	Duizeligheid, slaperigheid, slapeloosheid, psychomotorische hyperactiviteit, aanvallen
Hartaandoeningen	Tachycardie, palpitaties
Maagdarmsstelselaandoeningen	Abdominale pijn, nausea, braken, dyspepsie, diarree
Lever- en galaandoeningen	Verhoging van de leverenzymen, verhoogde bilirubine, hepatitis
Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen	Myalgie
Algemene aandoeningen	Overgevoeligheidsreacties (zoals anafylaxie, angio-oedeem, dyspnoe, pruritus, rash en urticaria)

4.9 Overdosering

Overweeg in geval van overdosering standaardmaatregelen om het niet-geabsorbeerde werkzaam bestanddeel te elimineren. Een symptomatische en ondersteunende behandeling wordt aanbevolen.

In een klinisch onderzoek met meervoudige dosis waarbij tot 45 mg desloratadine aan volwassenen en adolescenten werd toegediend (negen keer de klinische dosis), werden er geen klinisch relevante effecten waargenomen.

Desloratadine wordt niet door hemodialyse geëlimineerd; het is niet bekend of peritoneale dialyse desloratadine kan elimineren.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antihistaminica – H₁-antagonist, ATC-code: R06A X27

Desloratadine is een lang werkende, niet-sederende histamineantagonist met een selectieve perifere H₁-receptor-antagonistische activiteit. Na orale toediening blokkeert desloratadine de perifere histamine-H₁-receptoren op een selectieve manier, omdat de stof niet tot het centraal zenuwstelsel doordringt.

Uit *in vitro* onderzoeken is gebleken dat desloratadine anti-allergische eigenschappen heeft. Dit omvat de inhibitie van de vrijgave van pro-inflammatoire cytokines zoals IL-4, IL-6, IL-8 en IL-13 van menselijke mestcellen/basofielen alsook de inhibitie van de expressie van het adhesiemolecuul P-selectine op endotheelcellen. De klinische relevantie van deze observaties moet nog bevestigd worden.

De werkzaamheid van Aeries stroop is niet onderzocht in afzonderlijke pediatrische onderzoeken. De veiligheid van Aeries stroop werd aangetoond in drie pediatrische onderzoeken. Kinderen van 1 - 11 jaar die kandidaat waren voor een therapie met antihistaminica kregen een dagdosis van 1,25 mg (1 tot en met 5 jaar) of 2,5 mg (6 tot en met 11 jaar) desloratadine. De behandeling werd goed verdragen, wat bleek uit klinische laboratoriumtesten, vitale functies en ECG-intervalgegevens, waaronder QTc. Bij de aanbevolen doses waren de plasmaconcentraties van desloratadine (zie rubriek 5.2) vergelijkbaar bij de pediatrische en de volwassenpopulatie.

Aangezien het verloop van allergische rhinitis/chronische idiopathische urticaria en het profiel van desloratadine vergelijkbaar zijn bij volwassenen en pediatrische patiënten, kunnen de gegevens over de werkzaamheid van desloratadine voor de pediatrische populatie geëxtrapoleerd worden.

In een klinisch onderzoek met meervoudige dosis waarin tot 20 mg desloratadine dagelijks aan volwassenen en adolescenten werd toegediend gedurende 14 dagen, werden er geen statistisch of klinisch relevante cardiovasculaire effecten waargenomen. In een klinisch farmacologisch onderzoek met volwassenen en adolescenten waarin een dosis van 45 mg desloratadine per dag (9 keer de klinische dosis) aan volwassenen werd toegediend gedurende tien dagen, werd er geen verlenging van het QTc-interval waargenomen.

Desloratadine dringt moeilijk door in het centraal zenuwstelsel. In gecontroleerde klinische studies bij de aanbevolen dosis van 5 mg per dag voor volwassenen en adolescenten was er geen overmatige incidentie van slaperigheid in vergelijking met placebo. Toediening van één dosis van 7,5 mg Aeries tabletten per dag aan volwassenen en adolescenten beïnvloedde de psychomotorische prestatie in klinische onderzoeken niet. Uit een onderzoek met eenmalige dosis bij volwassenen is gebleken dat 5 mg desloratadine de standaardparameters van vliegprestaties, waaronder de subjectieve beoordeling van de toename van slaperigheid of taken i.v.m. het besturen van een vliegtuig, niet beïnvloedde.

In klinische farmacologische onderzoeken met volwassenen potentieerde de gelijktijdige toediening met alcohol noch de alcohol-geïnduceerde verslechtering van de prestatie, noch slaperigheid. Er werden geen significante verschillen gevonden tussen de resultaten van de psychomotorische test bij desloratadine- en placebogroepen, ongeacht of het alleen of met alcohol toegediend werd.

Er werden geen klinisch relevante wijzigingen van de desloratadineconcentraties in het plasma waargenomen in onderzoeken naar interactie met meervoudige dosis ketoconazol en erythromycine.

De werkzaamheid van Aeries stroop is niet bestudeerd in pediatrische onderzoeken bij kinderen jonger dan 12 jaar.

Bij volwassenen en adolescenten met allergische rhinitis verlichtte Aeries tabletten doeltreffend symptomen zoals niezen, loopneus en jeukende neus, alsook jeukende, tranende en rode ogen en jeuk aan het palatum. Aeries hield deze symptomen doeltreffend onder controle gedurende 24 uur. De werkzaamheid van Aeries tabletten is niet duidelijk aangetoond in onderzoeken met adolescente patiënten van 12 tot 17 jaar.

Naast de gevestigde classificatie van seizoengebonden en niet-seizoengebonden kan allergische rhinitis op een andere manier geclassificeerd worden als intermitterende allergische rhinitis en persistente allergische rhinitis naargelang van de duur van de symptomen. Intermitterende allergische rhinitis wordt gedefinieerd als de aanwezigheid van symptomen gedurende minder dan 4 dagen per week of gedurende minder dan 4 weken. Persistente allergische rhinitis wordt gedefinieerd als de aanwezigheid van symptomen gedurende 4 dagen of meer per week en gedurende meer dan 4 weken.

Aeries tabletten verlichtten doeltreffend de ongemakken van seizoengebonden allergische rhinitis zoals de totale score van de rhinoconjunctivitis kwaliteit-van-leven-vragenlijst weergeeft. De grootste verbetering werd waargenomen op het gebied van praktische problemen en activiteiten van het dagelijks leven die beperkt worden door de symptomen.

Chronische idiopathische urticaria werd onderzocht als een klinisch model voor urticariële aandoeningen, aangezien de onderliggende pathofysiologie vergelijkbaar is, ongeacht de etiologie, en aangezien chronische patiënten gemakkelijker prospectief kunnen worden gerekruteerd. Aangezien de afgifte van histamine een causale factor is bij alle urticariële ziektes, is desloratadine naar verwachting werkzaam bij de symptomatische verlichting van andere urticariële aandoeningen naast chronische idiopathische urticaria, zoals geadviseerd in klinische richtlijnen.

In twee placebo-gecontroleerde onderzoeken van zes weken met chronische idiopathische urticaria-patiënten bleek Aeries aan het einde van het eerste dosisinterval verlichting te bieden voor pruritus en

het aantal en de grootte van de urticae te verminderen. In beide onderzoeken werden de effecten behouden gedurende het 24 uur durende dosisinterval. Zoals in andere onderzoeken met antihistaminica voor chronische idiopathische urticaria, werd de minderheid van patiënten geïdentificeerd als niet reagerend op antihistaminica uitgesloten. Een verbetering van de pruritus met meer dan 50 % werd waargenomen bij 55 % van de patiënten behandeld met desloratadine, vergeleken met 19 % van de patiënten behandeld met placebo.

De behandeling met Aerius verminderde eveneens significant de verstoring van de slaapfunctie en het functioneren overdag, wat gemeten werd door middel van een vierpuntenschaal die gebruikt werd om die variabelen te bepalen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Desloratadineconcentraties in het plasma kunnen worden opgespoord binnen 30 minuten na toediening van desloratadine aan volwassenen en adolescenten. Desloratadine wordt goed geabsorbeerd en de maximale concentratie wordt na ongeveer 3 uur bereikt; de halfwaardetijd tijdens de terminale fase bedraagt ongeveer 27 uur. De mate van accumulatie van desloratadine was consistent met de halfwaardetijd (ongeveer 27 uur) en met een dosisfrequentie van eenmaal per dag. De biologische beschikbaarheid van desloratadine was evenredig met de dosis binnen het bereik van 5 mg tot 20 mg.

In een reeks farmacokinetische en klinische studies bereikte 6 % van de patiënten een hogere desloratadineconcentratie. De prevalentie van deze fenotypisch trage metaboliseerder was vergelijkbaar voor volwassenen (6 %) en pediatrie patiënten van 2 tot 11 jaar oud (6 %), en groter bij de zwarte populatie (18 % volwassenen, 16 % kinderen) dan bij de blanke populatie (2 % volwassenen, 3 % kinderen) voor beide patiëntengroepen.

In een farmacokinetische studie met meervoudige doses waarbij de tabletformulering werd toegediend aan gezonde volwassen patiënten, bleken vier patiënten trage metaboliseerders van desloratadine te zijn. Deze patiënten hadden een C_{max} -concentratie die 3 keer hoger was na ongeveer 7 uur met een halfwaardetijd tijdens de terminale fase van ongeveer 89 uur.

Gelijkaardige farmacokinetische parameters werden waargenomen in een farmacokinetische studie met meervoudige doses waarbij de stroopformulering werd toegediend aan pediatrie trage metaboliseerders van 2 tot 11 jaar oud, bij wie de diagnose van allergische rhinitis werd gesteld. De blootstelling (AUC) aan desloratadine was ongeveer 6 keer hoger en de C_{max} was ongeveer 3 tot 4 keer hoger na 3-6 uur met een halfwaardetijd tijdens de terminale fase van ongeveer 120 uur. Blootstelling was dezelfde bij volwassen en pediatrie trage metaboliseerders indien ze behandeld werden met doses aangepast aan de leeftijd. Het totale veiligheidsprofiel van deze patiënten verschilde niet van dat van de algemene populatie. De effecten van Aerius stroop bij trage metaboliseerders < 2 jaar werd niet bestudeerd.

Desloratadine bindt matig aan plasmaproteïnen (83 % - 87 %). Er is geen bewijs van klinisch significante accumulatie van het actief bestanddeel na toediening van één dosis desloratadine (5 mg tot 20 mg) per dag aan volwassenen en adolescenten gedurende 14 dagen.

In een cross-over-onderzoek met eenmalige dosis desloratadine bleken de tablet- en de stroopformulering bio-equivalent te zijn.

In afzonderlijke onderzoeken met eenmalige dosis hadden pediatrie patiënten bij de aanbevolen doses AUC- en C_{max} -waarden voor desloratadine die vergelijkbaar waren met die van volwassenen die een dosis van 5 mg desloratadinstroop kregen.

Het enzym dat verantwoordelijk is voor het metabolisme van desloratadine is nog niet geïdentificeerd en daarom kunnen sommige interacties met andere geneesmiddelen niet volledig uitgesloten worden. Desloratadine inhibeert CYP3A4 *in vivo* niet en *in vitro* onderzoeken hebben aangetoond dat het geneesmiddel CYP2D6 niet inhibeert en dat het geen substraat of remmer van P-glycoproteïne is.

In een onderzoek met eenmalige dosis waarbij de dosis desloratadine 7,5 mg bedroeg, bleek voedsel (vetrijk, calorierijk ontbijt) geen effect te hebben op de beschikbaarheid van desloratadine. Uit een ander onderzoek is gebleken dat grapefruitsap geen effect heeft op de beschikbaarheid van desloratadine.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Desloratadine is de primaire actieve metabooliet van loratadine. Niet-klinische onderzoeken met desloratadine en loratadine hebben aangetoond dat er geen kwalitatieve of kwantitatieve verschillen zijn in het toxiciteitsprofiel van desloratadine en loratadine bij vergelijkbare niveaus van blootstelling aan desloratadine.

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en reproductietoxiciteit. Het ontbreken van carcinogeen vermogen werd aangetoond in onderzoeken met desloratadine en loratadine.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Propyleenglycol,
sorbitol,
watervrij citroenzuur,
natriumcitraat,
natriumbenzoaat,
dinatriumedetaat,
gezuiverd water,
sucrose,
natuurlijke en kunstmatige smaakstof (kauwgomsmaakstof),
oranje kleurstof E110.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Aerius stroop wordt geleverd in flessen van 30, 50, 60, 100, 120, 150, 225 en 300 ml in type III amberkleurige glazen flessen met een kinderveilige polypropyleen dop. De dop is afgedicht met polyethyleen met een lage dichtheid (LDPE), polyethyleenschuim, ethyleenvinylacetaat (EVA) en polyvinylideenchloride (PvDC). De zijde waarmee het product in contact komt is LDPE. Aerius stroop wordt geleverd met een hard, doorzichtig, polystyreen maatlepeltje, voorzien van een dosisaanduiding van 2,5 ml en 5 ml, of met een plastic doseerspuit voor orale toediening met schaalverdelingen van 2,5 ml en 5 ml (enkel voor de fles van 150 ml). Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

SP Europe
Stallestraat 73
B-1180 Bruxelles
België

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/00/160/014-021
EU/1/00/160/035

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste vergunning: 15 januari 2001
Datum van laatste hernieuwing: 15 januari 2006

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Aerius 5 mg lyophilisaat voor oraal gebruik

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén dosis Aerius lyophilisaat voor oraal gebruik bevat 5 mg desloratadine.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Lyophilisaat voor oraal gebruik

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Aerius is geïndiceerd voor de verlichting van symptomen geassocieerd met:

- allergische rhinitis (zie rubriek 5.1)
- urticaria (zie rubriek 5.1)

4.2 Dosering en wijze van toediening

Volwassenen en adolescenten (12 jaar en ouder): eenmaal per dag één dosis Aerius lyophilisaat voor oraal gebruik op de tong leggen voor de verlichting van symptomen geassocieerd met allergische rhinitis (waaronder intermitterende en persistente allergische rhinitis) en urticaria (zie rubriek 5.1). Aerius lyophilisaat voor oraal gebruik valt onmiddellijk uiteen en water of een andere vloeistof is niet nodig. De dosis kan wel of niet bij de maaltijd ingenomen worden.

Er is beperkte ervaring, wat betreft de werkzaamheid in klinische studies, met het gebruik van desloratadine bij adolescenten van 12 tot 17 jaar (zie rubrieken 4.8 en 5.1).

Intermitterende allergische rhinitis (symptomen zijn aanwezig gedurende minder dan 4 dagen per week of gedurende minder dan 4 weken) moet worden behandeld naargelang van de ziektegeschiedenis van de patiënt, en de behandeling kan worden stopgezet na het verdwijnen van de symptomen en opnieuw worden opgestart wanneer de symptomen terugkeren. Bij persistente allergische rhinitis (symptomen zijn aanwezig gedurende 4 dagen of meer per week en gedurende meer dan 4 weken) kan voortgezette behandeling worden voorgesteld aan de patiënt tijdens de perioden van blootstelling aan allergenen.

De blisterverpakking dient vlak voor gebruik voorzichtig te worden opengetrokken en het lyophilisaat voor oraal gebruik moet eruit worden gehaald zonder deze te beschadigen. Het lyophilisaat voor oraal gebruik wordt op de tong gelegd, waar deze direct uiteen zal vallen. Water of een andere vloeistof is niet nodig om de dosis door te slikken. De dosis dient onmiddellijk na opening van de blisterverpakking te worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het werkzaam bestanddeel, voor één van de hulpstoffen of voor loratadine.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

De werkzaamheid en de veiligheid van Aeries tabletten bij kinderen jonger dan 12 jaar werden nog niet vastgesteld.

Bij ernstige nierinsufficiëntie moet Aeries met omzichtigheid worden gebruikt.

Dit product bevat 1,75 mg aspartaam per dosis. Aspartaam bevat fenylalanine, die schadelijk kan zijn voor personen met fenylketonurie.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er werden geen klinisch relevante interacties waargenomen in klinische onderzoeken met Aeries tabletten waarbij tegelijkertijd erythromycine of ketoconazol werd toegediend (zie rubriek 5.1).

In een klinisch farmacologisch onderzoek potentieerde Aeries tabletten gelijktijdig ingenomen met alcohol de negatieve effecten van alcohol op de prestatie niet (zie rubriek 5.1).

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Desloratadine vertoonde geen teratogeen vermogen in dierproeven. De veiligheid van het gebruik van het geneesmiddel tijdens de zwangerschap werd niet bewezen. Daarom wordt het gebruik van Aeries tijdens de zwangerschap niet aanbevolen.

Desloratadine wordt uitgescheiden in de moedermelk; daarom wordt het gebruik van Aeries niet aanbevolen bij vrouwen die borstvoeding geven.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen

In klinische studies naar de rijvaardigheid deed zich geen stoornis voor bij patiënten die desloratadine kregen. Patiënten dienen echter geïnformeerd te worden dat sommigen in zeer zeldzame gevallen slaperigheid ondervinden, hetgeen hun rijvaardigheid en hun vermogen om machines te bedienen kan beïnvloeden.

4.8 Bijwerkingen

In klinische onderzoeken met een reeks indicaties waaronder allergische rhinitis en chronische idiopathische urticaria werden er bij de aanbevolen dosis van 5 mg per dag bijwerkingen waargenomen bij 3 % meer patiënten die behandeld werden met Aeries tabletten dan bij degenen behandeld met placebo. De meest frequente bijwerkingen die vaker gemeld werden dan met placebo waren vermoeidheid (1,2 %), droge mond (0,8 %) en hoofdpijn (0,6 %). In een klinisch onderzoek met 578 adolescente patiënten van 12 tot 17 jaar was hoofdpijn de meest voorkomende bijwerking; dit kwam voor bij 5,9 % van de patiënten die met desloratadine behandeld werden en bij 6,9 % van de patiënten die placebo kregen. Andere bijwerkingen die zeer zelden gemeld werden na het in de handel brengen, zijn weergegeven in onderstaande tabel.

Psychische stoornissen	Hallucinaties
Zenuwstelselaandoeningen	Duizeligheid, slaperigheid, slapeloosheid, psychomotorische hyperactiviteit, aanvallen
Hartaandoeningen	Tachycardie, palpitaties
Maagdarmsstelselaandoeningen	Abdominale pijn, nausea, braken, dyspepsie, diarree
Lever- en galaandoeningen	Verhoging van de leverenzymen, verhoogde bilirubine, hepatitis
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Myalgie

Algemene aandoeningen Zeer zelden:	Overgevoeligheidsreacties (zoals anafylaxie, angio-oedeem, dyspnoe, pruritus, rash en urticaria)
--	--

4.9 Overdosering

Overweeg in geval van overdosering standaardmaatregelen om het niet-geabsorbeerde werkzaam bestanddeel te elimineren. Een symptomatische en ondersteunende behandeling wordt aanbevolen.

In een klinisch onderzoek met meervoudige dosis, waarbij tot 45 mg desloratadine werd toegediend (negen keer de klinische dosis), werden er geen klinisch relevante effecten waargenomen.

Desloratadine wordt niet door hemodialyse geëlimineerd; het is niet bekend of peritoneale dialyse desloratadine kan elimineren.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antihistaminica – H₁-antagonist, ATC-code: R06A X27

Desloratadine is een lang werkende, niet-sederende histamineantagonist met een selectieve perifere H₁-receptor-antagonistische activiteit. Na orale toediening blokkeert desloratadine de perifere histamine-H₁-receptoren op een selectieve manier, omdat de stof niet tot het centraal zenuwstelsel doordringt.

Uit *in vitro* onderzoeken is gebleken dat desloratadine anti-allergische eigenschappen heeft. Dit omvat de inhibitie van de vrijgave van pro-inflammatoire cytokines zoals IL-4, IL-6, IL-8 en IL-13 van menselijke mestcellen/basofielen alsook de inhibitie van de expressie van het adhesiemolecuul P-selectine op endotheelcellen. De klinische relevantie van deze observaties moet nog bevestigd worden.

In twee onderzoeken met eenmalige dosis werd Aerijs lyophilisaat voor oraal gebruik goed verdragen, zoals blijkt uit klinische laboratoriumbevindingen, lichamelijke onderzoeken, vitale functies en gegevens over de ECG-intervallen. Bij de aanbevolen dosis bleek Aerijs lyophilisaat voor oraal gebruik bio-equivalent te zijn met de klassieke tabletformuleringen van desloratadine. Daarom wordt er verwacht dat de werkzaamheid van Aerijs lyophilisaat voor oraal gebruik overeenkomt met die van de tabletformulering van Aerijs.

In een klinisch onderzoek met meervoudige dosis waarin tot 20 mg desloratadine dagelijks werd toegediend gedurende 14 dagen, werden er geen statistisch of klinisch relevante cardiovasculaire effecten waargenomen. In een klinisch farmacologisch onderzoek waarin een dosis van 45 mg desloratadine per dag (negen keer de klinische dosis) werd toegediend gedurende tien dagen, werd er geen verlenging van het QTc-interval waargenomen.

Er werden geen klinisch relevante wijzigingen van de desloratadineconcentraties in het plasma waargenomen in onderzoeken naar interactie met meervoudige dosis ketoconazol en erythromycine.

Desloratadine dringt moeilijk door in het centraal zenuwstelsel. In gecontroleerde klinische studies bij de aanbevolen dosis van 5 mg per dag was er geen overmatige incidentie van slaperigheid in vergelijking met placebo. Toediening van één dosis van 7,5 mg Aerijs tabletten per dag beïnvloedde de psychomotorische prestatie in klinische onderzoeken niet. Uit een onderzoek met eenmalige dosis bij volwassenen is gebleken dat 5 mg desloratadine de standaardparameters van vliegprestaties, waaronder de subjectieve beoordeling van de toename van slaperigheid of taken i.v.m. het besturen van een vliegtuig, niet beïnvloedde.

In klinische farmacologische onderzoeken potentieerde de gelijktijdige toediening met alcohol noch de alcohol-geïnduceerde verslechtering van de prestatie, noch slaperigheid. Er werden geen significante

verschillen gevonden tussen de resultaten van de psychomotorische test bij desloratadine- en placebogroepen, ongeacht of het alleen of met alcohol toegediend werd.

Bij patiënten met allergische rhinitis verlichtte Aerius tabletten doeltreffend symptomen zoals niezen, loopneus en jeukende neus, alsook jeukende, tranende en rode ogen en jeuk aan het palatum. Aerius tabletten hield deze symptomen doeltreffend onder controle gedurende 24 uur. De werkzaamheid van Aerius tabletten is niet duidelijk aangetoond in onderzoeken met adolescente patiënten van 12 tot 17 jaar.

Naast de gevestigde classificatie van seizoengebonden en niet-seizoengebonden kan allergische rhinitis op een andere manier geclassificeerd worden als intermitterende allergische rhinitis en persistente allergische rhinitis naargelang van de duur van de symptomen. Intermitterende allergische rhinitis wordt gedefinieerd als de aanwezigheid van symptomen gedurende minder dan 4 dagen per week of gedurende minder dan 4 weken. Persistente allergische rhinitis wordt gedefinieerd als de aanwezigheid van symptomen gedurende 4 dagen of meer per week en gedurende meer dan 4 weken.

Aerius verlichtte doeltreffend de ongemakken van seizoengebonden allergische rhinitis zoals de totale score van de rhinoconjunctivitis kwaliteit-van-leven-vragenlijst weergeeft. De grootste verbetering werd waargenomen op het gebied van praktische problemen en activiteiten van het dagelijks leven die beperkt worden door de symptomen.

Chronische idiopathische urticaria werd onderzocht als een klinisch model voor urticariële aandoeningen, aangezien de onderliggende pathofysiologie vergelijkbaar is, ongeacht de etiologie, en aangezien chronische patiënten gemakkelijker prospectief kunnen worden gerekruteerd. Aangezien de afgifte van histamine een causale factor is bij alle urticariële ziektes, is desloratadine naar verwachting werkzaam bij de symptomatische verlichting van andere urticariële aandoeningen naast chronische idiopathische urticaria, zoals geadviseerd in klinische richtlijnen.

In twee placebo-gecontroleerde onderzoeken van zes weken met patiënten met chronische idiopathische urticaria bleek Aerius aan het einde van het eerste dosisinterval verlichting te bieden voor pruritus en het aantal en de grootte van de urticae te verminderen. In beide onderzoeken werden de effecten behouden gedurende het 24 uur durende dosisinterval. Zoals voor andere onderzoeken met antihistaminica in chronische idiopathische urticaria, werd de minderheid van patiënten geïdentificeerd als niet reagerend op antihistaminica uitgesloten.

Een verbetering van de pruritus met meer dan 50 % werd waargenomen bij 55 % van de patiënten behandeld met desloratadine, in vergelijking met 19 % van de patiënten behandeld met placebo. De behandeling met Aerius verminderde eveneens significant de verstoring van de slaapfunctie en het functioneren overdag, wat gemeten werd door middel van een vierpuntenschaal die gebruikt werd om die variabelen te bepalen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Desloratadineconcentraties in het plasma kunnen worden opgespoord binnen 30 minuten na toediening. Desloratadine wordt goed geabsorbeerd en de maximale concentratie wordt na ongeveer 3 uur bereikt; de halfwaardetijd tijdens de terminale fase bedraagt ongeveer 27 uur. De mate van accumulatie van desloratadine was consistent met de halfwaardetijd (ongeveer 27 uur) en met een dosisfrequentie van eenmaal per dag. De biologische beschikbaarheid van desloratadine was evenredig met de dosis binnen het bereik van 5 mg tot 20 mg.

In een farmacokinetisch onderzoek waarbij de demografie van de patiënten vergelijkbaar was met die van de algemene seizoengebonden allergische rhinitis-populatie, werd een hogere concentratie desloratadine bereikt bij 4 % van de patiënten. Dit percentage kan variëren in functie van de etnische achtergrond. De maximale desloratadineconcentratie was ongeveer 3 maal hoger na ongeveer 7 uur met een halfwaardetijd tijdens de terminale fase van ongeveer 89 uur. Het veiligheidsprofiel van deze patiënten verschilde niet van dat van de algemene populatie.

Desloratadine bindt matig aan plasmaproteïnen (83 % - 87 %). Er is geen bewijs van klinisch significante geneesmiddelaccumulatie na één dosis desloratadine (5 mg tot 20 mg) per dag gedurende 14 dagen.

Het enzym dat verantwoordelijk is voor het metabolisme van desloratadine is nog niet geïdentificeerd en daarom kunnen sommige interacties met andere geneesmiddelen niet volledig uitgesloten worden. Desloratadine inhibeert CYP3A4 *in vivo* niet en *in vitro* onderzoeken hebben aangetoond dat het geneesmiddel CYP2D6 niet inhibeert en dat het geen substraat of remmer van P-glycoproteïne is.

In cross-over-onderzoeken met eenmalige dosis Aerijs lyophilisaat voor oraal gebruik en Aerijs tabletten bleken de formuleringen bio-equivalent te zijn.

De aanwezigheid van voedsel heeft geen significant effect op de AUC en Cmax van Aerijs lyophilisaat voor oraal gebruik, hoewel de aanwezigheid van voedsel de Tmax van desloratadine verlengt van 2,5 tot 4 uur en de Tmax van 3-OH-desloratadine van 4 tot 6 uur. Uit een afzonderlijk onderzoek is gebleken dat pompelmoessap geen effect heeft op de beschikbaarheid van desloratadine.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Desloratadine is de primaire actieve metabooliet van loratadine. Niet-klinische onderzoeken met desloratadine en loratadine hebben aangetoond dat er geen kwalitatieve of kwantitatieve verschillen zijn in het toxiciteitsprofiel van desloratadine en loratadine bij vergelijkbare niveaus van blootstelling aan desloratadine.

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en reproductietoxiciteit. Een onderzoek bij hamsters naar slijmvlieslaagirritatie in de wangzak met de snel oplossende vorm wees geen significant lokaal irriterend effect uit. Het ontbreken van carcinogeen vermogen werd aangetoond in onderzoeken met desloratadine en loratadine.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

gelatine
mannitol
aspartaam (E951)
kaliumpolacriline
Dye Opatint Red (bevat rood ijzeroxide (E172) en hypromellose (E464))
tutti-frutti-aroma
waterdijf citroenzuur

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Aerius lyophilisaat voor oraal gebruik wordt geleverd in blisterverpakkingen met enkelvoudige dosis, van laminaat blisterfolie met een foliedichting.

De blisterverpakking bestaat uit een polyvinylchloride (PVC) film (zijde waarmee het product in contact komt) en een samengesmolten aluminium foliedichting bedekt met een vinylaag die er door middel van warmte op werd aangebracht (zijde waarmee het product in contact komt); ze worden door middel van warmte aan elkaar gelast.

Verpakkingen met 1, 2, 3, 5, 7, 10, 14, 15, 20, 21, 30, 50, 100 doses lyophilisaat voor oraal gebruik. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

SP Europe
Stallestraat 73
B-1180 Bruxelles
België

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/00/160/022-034

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste vergunning: 15 januari 2001
Datum van laatste hernieuwing: 15 januari 2006

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Aerius 2,5 mg orodispergeerbare tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Iedere dosis Aerius orodispergeerbare tablet bevat 2,5 mg desloratadine.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Orodispergeerbare tablet

Lichtrode, vlakke, ronde, gespikkelde tabletten, met aan één zijde de inscriptie "K".

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Aerius is geïndiceerd voor de verlichting van symptomen geassocieerd met:

- allergische rhinitis (zie rubriek 5.1)
- urticaria (zie rubriek 5.1)

4.2 Dosering en wijze van toediening

Kinderen van 6 tot 11 jaar: eenmaal per dag één 2,5 mg Aerius orodispergeerbare tablet in de mond nemen voor de verlichting van symptomen geassocieerd met allergische rhinitis (waaronder intermitterende en persistente allergische rhinitis) en urticaria (zie rubriek 5.1).

Volwassenen en adolescenten (12 jaar en ouder): eenmaal per dag twee 2,5 mg Aerius orodispergeerbare tabletten in de mond nemen voor de verlichting van symptomen geassocieerd met allergische rhinitis (waaronder intermitterende en persistente allergische rhinitis) en urticaria (zie rubriek 5.1).

De dosis kan onafhankelijk van de maaltijd ingenomen worden.

Er is beperkte ervaring, wat betreft de werkzaamheid in klinische studies, met het gebruik van desloratadine bij adolescenten van 12 tot 17 jaar (zie rubrieken 4.8 en 5.1).

Intermitterende allergische rhinitis (symptomen zijn aanwezig gedurende minder dan 4 dagen per week of gedurende minder dan 4 weken) moet worden behandeld naargelang van de ziektegeschiedenis van de patiënt, en de behandeling kan worden stopgezet na het verdwijnen van de symptomen en opnieuw worden opgestart wanneer de symptomen terugkeren. Bij persistente allergische rhinitis (symptomen zijn aanwezig gedurende 4 dagen of meer per week en gedurende meer dan 4 weken) kan voortgezette behandeling worden voorgesteld aan de patiënt tijdens de perioden van blootstelling aan allergenen.

De blisterverpakking dient vlak voor gebruik voorzichtig te worden opengetrokken en de orodispergeerbare tablet moet eruit worden gehaald zonder deze te beschadigen. De orodispergeerbare tablet wordt op de tong gelegd, waar deze direct uiteen zal vallen. Water of een andere vloeistof is niet nodig om de dosis door te slikken. De dosis dient onmiddellijk na opening van de blisterverpakking te worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het werkzaam bestanddeel, voor één van de hulpstoffen of voor loratadine.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

De werkzaamheid en veiligheid van Aerius 2,5 mg orodispergeerbare tabletten bij kinderen jonger dan 6 jaar zijn nog niet vastgesteld.

Bij ernstige nierinsufficiëntie moet Aerius met omzichtigheid worden gebruikt.

Dit product bevat 1,4 mg fenylalanine per 2,5 mg dosis Aerius orodispergeerbare tablet. Fenylalanine kan schadelijk zijn voor mensen met fenylketonurie.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er werden geen klinisch relevante interacties waargenomen in klinische onderzoeken met Aerius tabletten waarbij tegelijkertijd erythromycine of ketoconazol werd toegediend (zie rubriek 5.1).

In een klinisch farmacologisch onderzoek potentieerde Aerius tabletten gelijktijdig ingenomen met alcohol de negatieve effecten van alcohol op de prestatie niet (zie rubriek 5.1).

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Desloratadine vertoonde geen teratogeen vermogen in dierproeven. De veiligheid van het gebruik van het geneesmiddel tijdens de zwangerschap werd niet bewezen. Daarom wordt het gebruik van Aerius tijdens de zwangerschap niet aanbevolen.

Desloratadine wordt uitgescheiden in de moedermelk; daarom wordt het gebruik van Aerius niet aanbevolen bij vrouwen die borstvoeding geven.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

In klinische studies naar de rijvaardigheid deed zich geen stoornis voor bij patiënten die desloratadine kregen. Patiënten dienen echter geïnformeerd te worden dat sommigen in zeer zeldzame gevallen slaperigheid ondervinden, hetgeen hun rijvaardigheid en hun vermogen om machines te bedienen kan beïnvloeden.

4.8 Bijwerkingen

In klinische onderzoeken werd desloratadine in de stroopformulering toegediend aan een pediatrische populatie. De totale incidentie van bijwerkingen was gelijk bij de desloratadine stroop-groep en de placebogroep en verschilde niet significant van het veiligheidsprofiel dat bij volwassen patiënten werd waargenomen.

In klinische onderzoeken met een reeks indicaties waaronder allergische rhinitis en chronische idiopathische urticaria werden er bij de aanbevolen dosis van 5 mg per dag bijwerkingen waargenomen bij 3% meer patiënten die behandeld werden met Aerius tabletten dan bij degenen behandeld met placebo. De meest frequente bijwerkingen die vaker gemeld werden dan met placebo waren vermoeidheid (1,2%), droge mond (0,8%) en hoofdpijn (0,6%). In een klinisch onderzoek met 578 adolescente patiënten van 12 tot 17 jaar was hoofdpijn de meest voorkomende bijwerking; dit kwam voor bij 5,9 % van de patiënten die met desloratadine behandeld werden en bij 6,9 % van de patiënten die placebo kregen. Andere bijwerkingen die zeer zelden gemeld werden na het in de handel brengen, zijn weergegeven in onderstaande tabel.

Psychische stoornissen	Hallucinaties
Zenuwstelselaandoeningen	Duizeligheid, slaperigheid, slapeloosheid, psychomotorische hyperactiviteit, aanvallen
Hartaandoeningen	Tachycardie, palpitaties
Maagdarmsstelselaandoeningen	Abdominale pijn, nausea, braken, dyspepsie, diarree
Lever- en galaandoeningen	Verhoging van de leverenzymen, verhoogde bilirubine, hepatitis
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Myalgie
Algemene aandoeningen Zeer zelden:	Overgevoeligheidsreacties (zoals anafylaxie, angio-oedeem, dyspnoe, pruritus, rash en urticaria)

4.9 Overdosering

Overweeg in geval van overdosering standaardmaatregelen om het niet-geabsorbeerde werkzaam bestanddeel te elimineren. Een symptomatische en ondersteunende behandeling wordt aanbevolen.

In een klinisch onderzoek met meervoudige dosis, waarbij tot 45 mg desloratadine werd toegediend (negen keer de klinische dosis), werden er geen klinisch relevante effecten waargenomen.

Desloratadine wordt niet door hemodialyse geëlimineerd; het is niet bekend of peritoneale dialyse desloratadine kan elimineren.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antihistaminica – H₁-antagonist, ATC-code: R06A X27

Desloratadine is een lang werkende, niet-sederende histamineantagonist met een selectieve perifere H₁-receptor-antagonistische activiteit. Na orale toediening blokkeert desloratadine de perifere histamine-H₁-receptoren op een selectieve manier, omdat de stof niet tot het centraal zenuwstelsel doordringt.

Uit *in vitro* onderzoeken is gebleken dat desloratadine anti-allergische eigenschappen heeft. Dit omvat de inhibitie van de vrijgave van pro-inflammatoire cytokines zoals IL-4, IL-6, IL-8 en IL-13 van menselijke mestcellen/basofielen alsook de inhibitie van de expressie van het adhesiemolecuul P-selectine op endotheelcellen. De klinische relevantie van deze observaties moet nog bevestigd worden.

In twee onderzoeken met eenmalige dosis werd Aerius lyophilisaat voor oraal gebruik goed verdragen, zoals blijkt uit klinische laboratoriumbevindingen, lichamelijke onderzoeken, vitale functies en gegevens over de ECG-intervallen. Bovendien werden Aerius orodispergeerbare tabletten goed verdragen in een onderzoek met meervoudige doses.

Bij de aanbevolen dosis bleek Aerius 5 mg orodispergeerbare tablet bio-equivalent te zijn met de conventionele Aerius 5 mg tabletformulering en de formulering van Aerius 5 mg lyophilisaat voor oraal gebruik van desloratadine. Daarom wordt er verwacht dat de werkzaamheid van Aerius orodispergeerbare tablet overeenkomt met die van de tabletformulering van Aerius.

In een klinisch onderzoek met meervoudige dosis waarin tot 20 mg desloratadine dagelijks werd toegediend gedurende 14 dagen, werden er geen statistisch of klinisch relevante cardiovasculaire effecten waargenomen. In een klinisch farmacologisch onderzoek waarin een dosis van 45 mg desloratadine per dag (negen keer de klinische dosis) werd toegediend gedurende tien dagen, werd er geen verlenging van het QTc-interval waargenomen.

Er werden geen klinisch relevante wijzigingen van de desloratadineconcentraties in het plasma waargenomen in onderzoeken naar interactie met meervoudige dosis ketoconazol en erythromycine.

Desloratadine dringt moeilijk door in het centraal zenuwstelsel. In gecontroleerde klinische studies bij de aanbevolen dosis van 5 mg per dag was er geen overmatige incidentie van slaperigheid in vergelijking met placebo. Toediening van één dosis van 7,5 mg Aerius tabletten per dag beïnvloedde de psychomotorische prestatie in klinische onderzoeken niet. Uit een onderzoek met eenmalige dosis bij volwassenen is gebleken dat 5 mg desloratadine de standaardparameters van vliegprestaties, waaronder de subjectieve beoordeling van de toename van slaperigheid of taken i.v.m. het besturen van een vliegtuig, niet beïnvloedde.

In klinische farmacologische onderzoeken potentieerde de gelijktijdige toediening met alcohol noch de alcohol-geïnduceerde verslechtering van de prestatie, noch slaperigheid. Er werden geen significante verschillen gevonden tussen de resultaten van de psychomotorische test bij desloratadine- en placebogroepen, ongeacht of het alleen of met alcohol toegediend werd.

Bij patiënten met allergische rhinitis verlichtte Aerius tabletten doeltreffend symptomen zoals niezen, loopneus en jeukende neus, alsook jeukende, tranende en rode ogen en jeuk aan het palatum. Aerius tabletten hield deze symptomen doeltreffend onder controle gedurende 24 uur. De werkzaamheid van Aerius tabletten is niet duidelijk aangetoond in onderzoeken met adolescente patiënten van 12 tot 17 jaar.

Naast de gevestigde classificatie van seizoengebonden en niet-seizoengebonden kan allergische rhinitis op een andere manier geclassificeerd worden als intermitterende allergische rhinitis en persistente allergische rhinitis naargelang van de duur van de symptomen. Intermitterende allergische rhinitis wordt gedefinieerd als de aanwezigheid van symptomen gedurende minder dan 4 dagen per week of gedurende minder dan 4 weken. Persistente allergische rhinitis wordt gedefinieerd als de aanwezigheid van symptomen gedurende 4 dagen of meer per week en gedurende meer dan 4 weken.

Aerius verlichtte doeltreffend de ongemakken van seizoengebonden allergische rhinitis zoals de totale score van de rhinoconjunctivitis kwaliteit-van-leven-vragenlijst weergeeft. De grootste verbetering werd waargenomen op het gebied van praktische problemen en activiteiten van het dagelijks leven die beperkt worden door de symptomen.

Chronische idiopathische urticaria werd onderzocht als een klinisch model voor urticariële aandoeningen, aangezien de onderliggende pathofysiologie vergelijkbaar is, ongeacht de etiologie, en aangezien chronische patiënten gemakkelijker prospectief kunnen worden gerekruteerd. Aangezien de afgifte van histamine een causale factor is bij alle urticariële ziektes, is desloratadine naar verwachting werkzaam bij de symptomatische verlichting van andere urticariële aandoeningen naast chronische idiopathische urticaria, zoals geadviseerd in klinische richtlijnen.

In twee placebo-gecontroleerde onderzoeken van zes weken met patiënten met chronische idiopathische urticaria bleek Aerius aan het einde van het eerste dosisinterval verlichting te bieden voor pruritus en het aantal en de grootte van de urticae te verminderen. In beide onderzoeken werden de effecten behouden gedurende het 24 uur durende dosisinterval. Zoals voor andere onderzoeken met antihistaminica in chronische idiopathische urticaria, werd de minderheid van patiënten geïdentificeerd als niet reagerend op antihistaminica uitgesloten. Een verbetering van de pruritus met meer dan 50% werd waargenomen bij 55% van de patiënten behandeld met desloratadine, in vergelijking met 19% van de patiënten behandeld met placebo. De behandeling met Aerius verminderde eveneens significant de verstoring van de slaapfunctie en het functioneren overdag, wat gemeten werd door middel van een vierpuntenschaal die gebruikt werd om die variabelen te bepalen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Desloratadineconcentraties in het plasma kunnen worden opgespoord binnen 30 minuten na toediening. Desloratadine wordt goed geabsorbeerd en de maximale concentratie wordt na ongeveer 3 uur bereikt; de halfwaardetijd tijdens de terminale fase bedraagt ongeveer 27 uur. De mate van accumulatie van desloratadine was consistent met de halfwaardetijd (ongeveer 27 uur) en met een dosisfrequentie van eenmaal per dag. De biologische beschikbaarheid van desloratadine was evenredig met de dosis binnen het bereik van 5 mg tot 20 mg.

In een reeks farmacokinetische en klinische onderzoeken bereikte 6% van de patiënten een hogere desloratadineconcentratie. De prevalentie van dit fenotype van trage metaboliseerders was vergelijkbaar voor volwassenen (6%) en pediatrische patiënten van 2 tot 11 jaar (6%), en groter bij zwarte personen (18% volwassenen, 16% kinderen) dan bij blanke personen (2% volwassenen, 3% kinderen), hoewel voor beide populaties het veiligheidsprofiel van deze patiënten niet verschilde van dat van de algemene populatie.

In een farmacokinetische studie met meervoudige doses waarbij de tabletformulering werd toegediend aan gezonde volwassen patiënten, bleken vier patiënten trage metaboliseerders van desloratadine te zijn. Deze patiënten hadden een C_{max} concentratie die na ongeveer 7 uur ongeveer 3 maal hoger lag met een halfwaardetijd tijdens de terminale fase van ongeveer 89 uur.

Desloratadine bindt matig aan plasmaproteïnen (83% - 87%). Er is geen bewijs van klinisch significante geneesmiddelaccumulatie na één dosis desloratadine (5 mg tot 20 mg) per dag gedurende 14 dagen.

Het enzym dat verantwoordelijk is voor het metabolisme van desloratadine is nog niet geïdentificeerd en daarom kunnen sommige interacties met andere geneesmiddelen niet volledig uitgesloten worden. Desloratadine inhibeert CYP3A4 *in vivo* niet en *in vitro* onderzoeken hebben aangetoond dat het geneesmiddel CYP2D6 niet inhibeert en dat het geen substraat of remmer van P-glycoproteïne is.

In cross-over-onderzoeken met Aerius 5 mg orodispergeerbare tabletten en Aerius 5 mg conventionele tabletten of Aerius 5 mg lyophilisaat voor oraal gebruik bleken de formuleringen bio-equivalent te zijn. Aerius 2,5 mg tabletten is niet geëvalueerd bij pediatrische patiënten. De farmacokinetische gegevens voor Aerius orodispergeerbare tabletten samen met de dosisstudies bij pediatrische patiënten ondersteunen echter het gebruik van de 2,5 mg dosis bij pediatrische patiënten van 6 tot 11 jaar.

De aanwezigheid van voedsel heeft geen significant effect op de AUC en C_{max} van Aerius lyophilisaat voor oraal gebruik, hoewel de aanwezigheid van voedsel de T_{max} van desloratadine verlengt van 2,5 tot 4 uur en de T_{max} van 3-OH-desloratadine van 4 tot 6 uur. Uit een afzonderlijk onderzoek is gebleken dat pompelmoessap geen effect heeft op de beschikbaarheid van desloratadine. Water had geen effect op de biologische beschikbaarheid van Aerius orodispergeerbare tabletten.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Desloratadine is de primaire actieve metabooliet van loratadine. Niet-klinische onderzoeken met desloratadine en loratadine hebben aangetoond dat er geen kwalitatieve of kwantitatieve verschillen zijn in het toxiciteitsprofiel van desloratadine en loratadine bij vergelijkbare niveaus van blootstelling aan desloratadine.

Niet-klinische met desloratadine gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en reproductietoxiciteit. De collectieve analyse van preklinische en klinische studies op het gebied van irritatie tonen voor de orodispergeerbare tablet aan dat deze formulering waarschijnlijk geen risico vormt voor lokale irritatie tijdens klinisch gebruik. Het ontbreken van carcinogeen vermogen werd aangetoond in onderzoeken met desloratadine en loratadine.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

microkristallijne cellulose
gepregelatineerd zetmeel
natriumzetmeelglycolaat
magnesiumstearaat
copolymeer van gebutyleerd methacrylaat
crospovidon
natriumhydrogeencarbonaat
citroenzuur
colloïdaal silicium dioxide
ijzeroxide
mannitol
aspartaam (E951)
tuttifruittsmaak

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Aerius orodispergeerbare tabletten worden geleverd in unit-dose blisterverpakkingen, van laminaat blisterfolie met een foliedichting.

De blisterverpakking bestaat uit een aluminiumfolie laminaat koude vorm blister film van vier lagen en een film van paperback gelamineerde aluminiumfolie dichting.

De koude blister film bestaat uit een polyvinylchloride (PVC) film, een geïoriëteerd polyamide (OPA) film, aluminiumfolie en een polyvinylchloride (PVC) film die door lamineren aan elkaar zijn vastgehecht. Verpakkingen met 5, 6, 10, 12, 15, 18, 20, 30, 50, 60, 90 en 100 orodispergeerbare tabletten. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

SP Europe
Stallestraat 73
B-1180 Bruxelles
België

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/00/160/037-048

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste vergunning: 15 januari 2001
Datum van laatste hernieuwing: 15 januari 2006

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Aerius 5 mg orodispergeerbare tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Iedere dosis Aerius orodispergeerbare tablet bevat 5 mg desloratadine.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Orodispergeerbare tablet

Lichtrode, vlakke, ronde, gespikkelde tabletten, met aan één zijde de inscriptie "A".

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Aerius is geïndiceerd voor de verlichting van symptomen geassocieerd met:

- allergische rhinitis (zie rubriek 5.1)
- urticaria (zie rubriek 5.1)

4.2 Dosering en wijze van toediening

Volwassenen en adolescenten (12 jaar en ouder): eenmaal per dag één 5 mg Aerius orodispergeerbare tablet in de mond nemen voor de verlichting van symptomen geassocieerd met allergische rhinitis (waaronder intermitterende en persistente allergische rhinitis) en urticaria (zie rubriek 5.1).

De dosis kan onafhankelijk van de maaltijd ingenomen worden.

Er is beperkte ervaring, wat betreft de werkzaamheid in klinische studies, met het gebruik van desloratadine bij adolescenten van 12 tot 17 jaar (zie rubrieken 4.8 en 5.1).

Intermitterende allergische rhinitis (symptomen zijn aanwezig gedurende minder dan 4 dagen per week of gedurende minder dan 4 weken) moet worden behandeld naargelang van de ziektegeschiedenis van de patiënt, en de behandeling kan worden stopgezet na het verdwijnen van de symptomen en opnieuw worden opgestart wanneer de symptomen terugkeren. Bij persistente allergische rhinitis (symptomen zijn aanwezig gedurende 4 dagen of meer per week en gedurende meer dan 4 weken) kan voortgezette behandeling worden voorgesteld aan de patiënt tijdens de perioden van blootstelling aan allergenen.

De blisterverpakking dient vlak voor gebruik voorzichtig te worden opengetrokken en de orodispergeerbare tablet moet eruit worden gehaald zonder deze te beschadigen. De orodispergeerbare tablet wordt op de tong gelegd, waar deze direct uiteen zal vallen. Water of een andere vloeistof is niet nodig om de dosis door te slikken. De dosis dient onmiddellijk na opening van de blisterverpakking te worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het werkzaam bestanddeel, voor één van de hulpstoffen of voor loratadine.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

De werkzaamheid en veiligheid van Aerius orodispergeerbare tabletten bij kinderen jonger dan 12 jaar zijn nog niet vastgesteld.

Bij ernstige nierinsufficiëntie moet Aerius met omzichtigheid worden gebruikt.

Dit product bevat 2,9 mg fenylalanine per 5 mg dosis Aerius orodispergeerbare tablet. Fenylalanine kan schadelijk zijn voor mensen met fenylketonurie.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er werden geen klinisch relevante interacties waargenomen in klinische onderzoeken met Aerius tabletten waarbij tegelijkertijd erythromycine of ketoconazol werd toegediend (zie rubriek 5.1).

In een klinisch farmacologisch onderzoek potentieerde Aerius tabletten gelijktijdig ingenomen met alcohol de negatieve effecten van alcohol op de prestatie niet (zie rubriek 5.1).

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Desloratadine vertoonde geen teratogeen vermogen in dierproeven. De veiligheid van het gebruik van het geneesmiddel tijdens de zwangerschap werd niet bewezen. Daarom wordt het gebruik van Aerius tijdens de zwangerschap niet aanbevolen.

Desloratadine wordt uitgescheiden in de moedermelk; daarom wordt het gebruik van Aerius niet aanbevolen bij vrouwen die borstvoeding geven.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

In klinische studies naar de rijvaardigheid deed zich geen stoornis voor bij patiënten die desloratadine kregen. Patiënten dienen echter geïnformeerd te worden dat sommigen in zeer zeldzame gevallen slaperigheid ondervinden, hetgeen hun rijvaardigheid en hun vermogen om machines te bedienen kan beïnvloeden.

4.8 Bijwerkingen

In klinische onderzoeken met een reeks indicaties waaronder allergische rhinitis en chronische idiopathische urticaria werden er bij de aanbevolen dosis van 5 mg per dag bijwerkingen waargenomen bij 3% meer patiënten die behandeld werden met Aerius tabletten dan bij degenen behandeld met placebo. De meest frequente bijwerkingen die vaker gemeld werden dan met placebo waren vermoeidheid (1,2%), droge mond (0,8%) en hoofdpijn (0,6%). In een klinisch onderzoek met 578 adolescente patiënten van 12 tot 17 jaar was hoofdpijn de meest voorkomende bijwerking; dit kwam voor bij 5,9 % van de patiënten die met desloratadine behandeld werden en bij 6,9 % van de patiënten die placebo kregen. Andere bijwerkingen die zeer zelden gemeld werden na het in de handel brengen, zijn weergegeven in onderstaande tabel.

Psychische stoornissen	Hallucinaties
Zenuwstelselaandoeningen	Duizeligheid, slaperigheid, slapeloosheid, psychomotorische hyperactiviteit, aanvallen
Hartaandoeningen	Tachycardie, palpitaties
Maagdarmstelselaandoeningen	Abdominale pijn, nausea, braken, dyspepsie, diarree
Lever- en galaandoeningen	Verhoging van de leverenzymen, verhoogde bilirubine, hepatitis
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Myalgie
Algemene aandoeningen Zeer zelden:	Overgevoeligheidsreacties (zoals anafylaxie, angio-oedeem, dyspnoe, pruritus, rash en urticaria)

4.9 Overdosering

Overweeg in geval van overdosering standaardmaatregelen om het niet-geabsorbeerde werkzaam bestanddeel te elimineren. Een symptomatische en ondersteunende behandeling wordt aanbevolen.

In een klinisch onderzoek met meervoudige dosis, waarbij tot 45 mg desloratadine werd toegediend (negen keer de klinische dosis), werden er geen klinisch relevante effecten waargenomen.

Desloratadine wordt niet door hemodialyse geëlimineerd; het is niet bekend of peritoneale dialyse desloratadine kan elimineren.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antihistaminica – H₁-antagonist, ATC-code: R06A X27

Desloratadine is een lang werkende, niet-sederende histamineantagonist met een selectieve perifere H₁-receptor-antagonistische activiteit. Na orale toediening blokkeert desloratadine de perifere histamine-H₁-receptoren op een selectieve manier, omdat de stof niet tot het centraal zenuwstelsel doordringt.

Uit *in vitro* onderzoeken is gebleken dat desloratadine anti-allergische eigenschappen heeft. Dit omvat de inhibitie van de vrijgave van pro-inflammatoire cytokines zoals IL-4, IL-6, IL-8 en IL-13 van menselijke mestcellen/basofielen alsook de inhibitie van de expressie van het adhesiemolecuul P-selectine op endotheelcellen. De klinische relevantie van deze observaties moet nog bevestigd worden.

In twee onderzoeken met eenmalige dosis werd Aerius lyophilisaat voor oraal gebruik goed verdragen, zoals blijkt uit klinische laboratoriumbevindingen, lichamelijke onderzoeken, vitale functies en gegevens over de ECG-intervallen. Bovendien werden Aerius orodispergeerbare tabletten goed verdragen in een onderzoek met meervoudige doses.

Bij de aanbevolen dosis bleek Aerius 5 mg orodispergeerbare tablet bio-equivalent te zijn met de conventionele Aerius 5 mg tabletformulering en de formulering van Aerius 5 mg lyophilisaat voor oraal gebruik van desloratadine. Daarom wordt er verwacht dat de werkzaamheid van Aerius orodispergeerbare tablet overeenkomt met die van de tabletformulering van Aerius.

In een klinisch onderzoek met meervoudige dosis waarin tot 20 mg desloratadine dagelijks werd toegediend gedurende 14 dagen, werden er geen statistisch of klinisch relevante cardiovasculaire effecten waargenomen. In een klinisch farmacologisch onderzoek waarin een dosis van 45 mg desloratadine per dag (negen keer de klinische dosis) werd toegediend gedurende tien dagen, werd er geen verlenging van het QTc-interval waargenomen.

Er werden geen klinisch relevante wijzigingen van de desloratadineconcentraties in het plasma waargenomen in onderzoeken naar interactie met meervoudige dosis ketoconazol en erythromycine.

Desloratadine dringt moeilijk door in het centraal zenuwstelsel. In gecontroleerde klinische studies bij de aanbevolen dosis van 5 mg per dag was er geen overmatige incidentie van slaperigheid in vergelijking met placebo. Toediening van één dosis van 7,5 mg Aerius tabletten per dag beïnvloedde de psychomotorische prestatie in klinische onderzoeken niet. Uit een onderzoek met eenmalige dosis bij volwassenen is gebleken dat 5 mg desloratadine de standaardparameters van vliegprestaties, waaronder de subjectieve beoordeling van de toename van slaperigheid of taken i.v.m. het besturen van een vliegtuig, niet beïnvloedde.

In klinische farmacologische onderzoeken potentieerde de gelijktijdige toediening met alcohol noch de alcohol-geïnduceerde verslechtering van de prestatie, noch slaperigheid. Er werden geen significante

verschillen gevonden tussen de resultaten van de psychomotorische test bij desloratadine- en placebogroepen, ongeacht of het alleen of met alcohol toegediend werd.

Bij patiënten met allergische rhinitis verlichtte Aerius tabletten doeltreffend symptomen zoals niezen, loopneus en jeukende neus, alsook jeukende, tranende en rode ogen en jeuk aan het palatum. Aerius tabletten hield deze symptomen doeltreffend onder controle gedurende 24 uur. De werkzaamheid van Aerius tabletten is niet duidelijk aangetoond in onderzoeken met adolescente patiënten van 12 tot 17 jaar.

Naast de gevestigde classificatie van seizoengebonden en niet-seizoengebonden kan allergische rhinitis op een andere manier geclassificeerd worden als intermitterende allergische rhinitis en persistente allergische rhinitis naargelang van de duur van de symptomen. Intermitterende allergische rhinitis wordt gedefinieerd als de aanwezigheid van symptomen gedurende minder dan 4 dagen per week of gedurende minder dan 4 weken. Persistente allergische rhinitis wordt gedefinieerd als de aanwezigheid van symptomen gedurende 4 dagen of meer per week en gedurende meer dan 4 weken.

Aerius verlichtte doeltreffend de ongemakken van seizoengebonden allergische rhinitis zoals de totale score van de rhinoconjunctivitis kwaliteit-van-leven-vragenlijst weergeeft. De grootste verbetering werd waargenomen op het gebied van praktische problemen en activiteiten van het dagelijks leven die beperkt worden door de symptomen.

Chronische idiopathische urticaria werd onderzocht als een klinisch model voor urticariële aandoeningen, aangezien de onderliggende pathofysiologie vergelijkbaar is, ongeacht de etiologie, en aangezien chronische patiënten gemakkelijker prospectief kunnen worden gerekruteerd. Aangezien de afgifte van histamine een causale factor is bij alle urticariële ziektes, is desloratadine naar verwachting werkzaam bij de symptomatische verlichting van andere urticariële aandoeningen naast chronische idiopathische urticaria, zoals geadviseerd in klinische richtlijnen.

In twee placebo-gecontroleerde onderzoeken van zes weken met patiënten met chronische idiopathische urticaria bleek Aerius aan het einde van het eerste dosisinterval verlichting te bieden voor pruritus en het aantal en de grootte van de urticae te verminderen. In beide onderzoeken werden de effecten behouden gedurende het 24 uur durende dosisinterval. Zoals voor andere onderzoeken met antihistaminica in chronische idiopathische urticaria, werd de minderheid van patiënten geïdentificeerd als niet reagerend op antihistaminica uitgesloten. Een verbetering van de pruritus met meer dan 50% werd waargenomen bij 55% van de patiënten behandeld met desloratadine, in vergelijking met 19% van de patiënten behandeld met placebo. De behandeling met Aerius verminderde eveneens significant de verstoring van de slaapfunctie en het functioneren overdag, wat gemeten werd door middel van een vierpuntenschaal die gebruikt werd om die variabelen te bepalen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Desloratadineconcentraties in het plasma kunnen worden opgespoord binnen 30 minuten na toediening. Desloratadine wordt goed geabsorbeerd en de maximale concentratie wordt na ongeveer 3 uur bereikt; de halfwaardetijd tijdens de terminale fase bedraagt ongeveer 27 uur. De mate van accumulatie van desloratadine was consistent met de halfwaardetijd (ongeveer 27 uur) en met een dosisfrequentie van eenmaal per dag. De biologische beschikbaarheid van desloratadine was evenredig met de dosis binnen het bereik van 5 mg tot 20 mg.

In een reeks farmacokinetische en klinische onderzoeken bereikte 6% van de patiënten een hogere desloratadineconcentratie. De prevalentie van dit fenotype van trage metaboliseerders was groter bij zwarte volwassenen dan bij blanke volwassenen (18% vs 2%), hoewel het veiligheidsprofiel van deze patiënten niet verschilde van dat van de algemene populatie.

In een farmacokinetische studie met meervoudige doses waarbij de tabletformulering werd toegediend aan gezonde volwassen patiënten, bleken vier patiënten trage metaboliseerders van desloratadine te zijn. Deze patiënten hadden een C_{max} concentratie die na ongeveer 7 uur ongeveer 3 maal hoger lag met een halfwaardetijd tijdens de terminale fase van ongeveer 89 uur.

Desloratadine bindt matig aan plasmaproteïnen (83% - 87%). Er is geen bewijs van klinisch significante geneesmiddelaccumulatie na één dosis desloratadine (5 mg tot 20 mg) per dag gedurende 14 dagen.

Het enzym dat verantwoordelijk is voor het metabolisme van desloratadine is nog niet geïdentificeerd en daarom kunnen sommige interacties met andere geneesmiddelen niet volledig uitgesloten worden. Desloratadine inhibeert CYP3A4 *in vivo* niet en *in vitro* onderzoeken hebben aangetoond dat het geneesmiddel CYP2D6 niet inhibeert en dat het geen substraat of remmer van P-glycoproteïne is.

In cross-over-onderzoeken met eenmalige dosis Aerius 5 mg orodispergeerbare tabletten en Aerius 5 mg conventionele tabletten of Aerius 5 mg lyophilisaat voor oraal gebruik bleken de formuleringen bio-equivalent te zijn.

De aanwezigheid van voedsel heeft geen significant effect op de AUC en C_{max} van Aerius lyophilisaat voor oraal gebruik, hoewel de aanwezigheid van voedsel de T_{max} van desloratadine verlengt van 2,5 tot 4 uur en de T_{max} van 3-OH-desloratadine van 4 tot 6 uur. Uit een afzonderlijk onderzoek is gebleken dat pompelmoessap geen effect heeft op de beschikbaarheid van desloratadine. Water had geen effect op de biologische beschikbaarheid van Aerius orodispergeerbare tabletten.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Desloratadine is de primaire actieve metabooliet van loratadine. Niet-klinische onderzoeken met desloratadine en loratadine hebben aangetoond dat er geen kwalitatieve of kwantitatieve verschillen zijn in het toxiciteitsprofiel van desloratadine en loratadine bij vergelijkbare niveaus van blootstelling aan desloratadine.

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en reproductietoxiciteit. De collectieve analyse van preklinische en klinische studies op het gebied van irritatie tonen voor de orodispergeerbare tablet aan dat deze formulering waarschijnlijk geen risico vormt voor lokale irritatie tijdens klinisch gebruik. Het ontbreken van carcinogeen vermogen werd aangetoond in onderzoeken met desloratadine en loratadine.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

microkristallijne cellulose
gepregelatineerd zetmeel
natriumzetmeelglycolaat
magnesiumstearaat
copolymeer van gebutyleerd methacrylaat
crospovidon
natriumhydrogeencarbonaat
citroenzuur
colloïdaal silicium dioxide
ijzeroxide
mannitol
aspartaam (E951)
tutti-fruttismaak

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Aerius orodispergeerbare tabletten worden geleverd in unit-dose blisterverpakkingen, van laminaat blisterfolie met een foliedichting.

De blisterverpakking bestaat uit een aluminiumfolie laminaat koude vorm blister film van vier lagen en een film van paperback gelamineerde aluminiumfolie dichting.

De koude blister film bestaat uit een polyvinylchloride (PVC) film, een geïoriënteerd polyamide (OPA) film, aluminiumfolie en een polyvinylchloride (PVC) film die door lamineren aan elkaar zijn vastgehecht. Verpakkingen met 5, 6, 10, 12, 15, 18, 20, 30, 50, 60, 90 en 100 orodispergeerbare tabletten. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

SP Europe
Stallestraat 73
B-1180 Bruxelles
België

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/00/160/049-060

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste vergunning: 15 januari 2001
Datum van laatste hernieuwing: 15 januari 2006

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Aerius 0,5 mg/ml drank

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén ml drank bevat 0,5 mg desloratadine.

Dit geneesmiddel bevat 150 mg/ml sorbitol.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Drank

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Aerius is geïndiceerd voor de verlichting van symptomen geassocieerd met:

- allergische rhinitis (zie rubriek 5.1)
- urticaria (zie rubriek 5.1)

4.2 Dosering en wijze van toediening

Aerius kan wel of niet bij de maaltijd genomen worden voor de verlichting van symptomen geassocieerd met allergische rhinitis (waaronder intermitterende en persistente allergische rhinitis) en urticaria (zie rubriek 5.1).

De voorschrijver dient zich ervan bewust te zijn dat de meeste gevallen van rhinitis bij kinderen jonger dan 2 jaar infectieus van oorsprong zijn (zie rubriek 4.4) en dat er geen gegevens beschikbaar zijn die de behandeling van infectieuze rhinitis met Aerius ondersteunen.

Kinderen van 1 tot en met 5 jaar: 2,5 ml (1,25 mg) Aerius drank eenmaal per dag.

Kinderen van 6 tot en met 11 jaar: 5 ml (2,5 mg) Aerius drank eenmaal per dag.

Volwassenen en adolescenten (12 jaar en ouder): 10 ml (5 mg) Aerius drank eenmaal per dag.

Er is beperkte ervaring, wat betreft de werkzaamheid in klinische studies, met het gebruik van desloratadine bij adolescenten van 12 tot 17 jaar (zie rubrieken 4.8 en 5.1).

Intermitterende allergische rhinitis (symptomen zijn aanwezig gedurende minder dan 4 dagen per week of gedurende minder dan 4 weken) moet worden behandeld naargelang van de ziektegeschiedenis van de patiënt, en de behandeling kan worden stopgezet na het verdwijnen van de symptomen en opnieuw worden opgestart wanneer de symptomen terugkeren.

Bij persistente allergische rhinitis (symptomen zijn aanwezig gedurende 4 dagen of meer per week en gedurende meer dan 4 weken) kan voortgezette behandeling worden voorgesteld aan de patiënt tijdens de perioden van blootstelling aan allergenen.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel, voor één van de hulpstoffen of voor loratadine.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

De werkzaamheid en de veiligheid van Aerius drank bij kinderen jonger dan 1 jaar werden nog niet vastgesteld.

Bij kinderen jonger dan 2 jaar is de diagnose van allergische rhinitis bijzonder moeilijk te onderscheiden van andere vormen van rhinitis. De afwezigheid van een bovenste luchtweginfectie of structurele abnormaliteiten, alsook de voorgeschiedenis van de patiënt, lichamelijke onderzoeken en geschikte laboratorium- en huidtesten moeten overwogen worden.

Ongeveer 6 % van de volwassenen en kinderen van 2 tot 11 jaar zijn wat fenotype betreft trage metaboliseerders van desloratadine en vertonen een hogere blootstelling (zie rubriek 5.2). De veiligheid van desloratadine bij kinderen van 2 tot 11 jaar die trage metaboliseerders zijn is dezelfde als bij kinderen die normale metaboliseerders zijn. De effecten van desloratadine bij trage metaboliseerders < 2 jaar werden niet bestudeerd.

Bij ernstige nierinsufficiëntie moet Aerius met omzichtigheid worden gebruikt (zie rubriek 5.2).

Dit geneesmiddel bevat sorbitol; patiënten met zeldzame erfelijke fructose-intolerantie, glucose-galactosemalabsorptie of sucrase-isomaltase-insufficiëntie mogen dit geneesmiddel daarom niet gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er werden geen klinisch relevante interacties waargenomen in klinische onderzoeken met Aerius tabletten waarbij tegelijkertijd erythromycine of ketoconazol werd toegediend (zie rubriek 5.1).

In een klinisch farmacologisch onderzoek potentieerde Aerius tabletten gelijktijdig ingenomen met alcohol de negatieve effecten van alcohol op de prestatie niet (zie rubriek 5.1).

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Desloratadine vertoonde geen teratogeen vermogen in dierproeven. De veiligheid van het gebruik van het geneesmiddel tijdens de zwangerschap werd niet bewezen. Daarom wordt het gebruik van Aerius tijdens de zwangerschap niet aanbevolen.

Desloratadine wordt uitgescheiden in de moedermelk; daarom wordt het gebruik van Aerius niet aanbevolen bij vrouwen die borstvoeding geven.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

In klinische studies naar de rijvaardigheid deed zich geen stoornis voor bij patiënten die desloratadine kregen. Patiënten dienen echter geïnformeerd te worden dat sommigen in zeer zeldzame gevallen slaperigheid ondervinden, hetgeen hun rijvaardigheid en hun vermogen om machines te bedienen kan beïnvloeden.

4.8 Bijwerkingen

In klinische onderzoeken met een pediatrische populatie werd de desloratadine stroopformulering aan een totaal van 246 kinderen van 6 maanden tot en met 11 jaar toegediend. De totale incidentie van bijwerkingen bij kinderen van 2 tot 11 jaar was dezelfde voor de groepen die desloratadine of placebo kregen. Bij zuigelingen en peuters van 6 tot 23 maanden waren de meest frequente bijwerkingen die vaker gemeld werden dan bij placebo diarree (3,7 %), koorts (2,3 %) en slapeloosheid (2,3 %). In een

bijkomende studie werden geen bijwerkingen waargenomen bij patiënten tussen 6 en 11 jaar na een enkelvoudige dosis van 2,5 mg desloratadine drank.

In klinische onderzoeken met volwassenen en adolescenten met een reeks indicaties waaronder allergische rhinitis en chronische idiopathische urticaria, werden er bij de aanbevolen dosis bijwerkingen gemeld bij 3 % meer patiënten die behandeld werden met Aeries dan bij degenen behandeld met placebo. De meest frequente bijwerkingen die vaker gemeld werden dan met placebo waren vermoeidheid (1,2 %), droge mond (0,8 %) en hoofdpijn (0,6 %). Andere bijwerkingen die zeer zelden gemeld werden na het in de handel brengen, zijn weergegeven in onderstaande tabel.

Psychische stoornissen	Hallucinaties
Zenuwstelselaandoeningen	Duizeligheid, slaperigheid, slapeloosheid, psychomotorische hyperactiviteit, aanvallen
Hartaandoeningen	Tachycardie, palpitaties
Maagdarmsstelselaandoeningen	Abdominale pijn, nausea, braken, dyspepsie, diarree
Lever- en galaandoeningen	Verhoging van de leverenzymen, verhoogde bilirubine, hepatitis
Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen	Myalgie
Algemene aandoeningen	Overgevoeligheidsreacties (zoals anafylaxie, angio-oedeem, dyspnoe, pruritus, rash en urticaria)

4.9 Overdosering

Overweeg in geval van overdosering standaardmaatregelen om het niet-geabsorbeerde werkzame bestanddeel te elimineren. Een symptomatische en ondersteunende behandeling wordt aanbevolen.

In een klinisch onderzoek met meervoudige dosis waarbij tot 45 mg desloratadine aan volwassenen en adolescenten werd toegediend (negen keer de klinische dosis), werden er geen klinisch relevante effecten waargenomen.

Desloratadine wordt niet door hemodialyse geëlimineerd; het is niet bekend of peritoneale dialyse desloratadine kan elimineren.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antihistaminica – H₁-antagonist, ATC-code: R06A X27

Desloratadine is een lang werkende, niet-sederende histamineantagonist met een selectieve perifere H₁-receptor-antagonistische activiteit. Na orale toediening blokkeert desloratadine de perifere histamine-H₁-receptoren op een selectieve manier, omdat de stof niet tot het centraal zenuwstelsel doordringt.

Uit *in vitro* onderzoeken is gebleken dat desloratadine anti-allergische eigenschappen heeft. Dit omvat de inhibitie van de vrijgave van pro-inflammatoire cytokines zoals IL-4, IL-6, IL-8 en IL-13 van menselijke mestcellen/basofielen alsook de inhibitie van de expressie van het adhesiemolecuul P-selectine op endotheelcellen. De klinische relevantie van deze observaties moet nog bevestigd worden.

De werkzaamheid van Aeries drank is niet onderzocht in afzonderlijke pediatrische onderzoeken. De veiligheid van Aeries stroop, die dezelfde concentratie desloratadine bevat, werd echter aangetoond in drie pediatrische onderzoeken. Kinderen van 1 - 11 jaar die kandidaat waren voor een therapie met antihistaminica kregen een dagdosis van 1,25 mg (1 tot en met 5 jaar) of 2,5 mg (6 tot en met 11 jaar)

desloratadine. De behandeling werd goed verdragen, wat bleek uit klinische laboratoriumtesten, vitale functies en ECG-intervalgegevens, waaronder QTc. Bij de aanbevolen doses waren de plasmaconcentraties van desloratadine (zie rubriek 5.2) vergelijkbaar bij de pediatrische en de volwassenenpopulatie.

Aangezien het verloop van allergische rhinitis/chronische idiopathische urticaria en het profiel van desloratadine vergelijkbaar zijn bij volwassenen en pediatrische patiënten, kunnen de gegevens over de werkzaamheid van desloratadine voor de pediatrische populatie geëxtrapoleerd worden.

In een klinisch onderzoek met meervoudige dosis waarin tot 20 mg desloratadine dagelijks aan volwassenen en adolescenten werd toegediend gedurende 14 dagen, werden er geen statistisch of klinisch relevante cardiovasculaire effecten waargenomen. In een klinisch farmacologisch onderzoek met volwassenen en adolescenten waarin een dosis van 45 mg desloratadine per dag (9 keer de klinische dosis) aan volwassenen werd toegediend gedurende tien dagen, werd er geen verlenging van het QTc-interval waargenomen.

Desloratadine dringt moeilijk door in het centraal zenuwstelsel. In gecontroleerde klinische studies bij de aanbevolen dosis van 5 mg per dag voor volwassenen en adolescenten was er geen overmatige incidentie van slaperigheid in vergelijking met placebo. Toediening van één dosis van 7,5 mg Aerius tabletten per dag aan volwassenen en adolescenten beïnvloedde de psychomotorische prestatie in klinische onderzoeken niet. Uit een onderzoek met eenmalige dosis bij volwassenen is gebleken dat 5 mg desloratadine de standaardparameters van vliegprestaties, waaronder de subjectieve beoordeling van de toename van slaperigheid of taken i.v.m. het besturen van een vliegtuig, niet beïnvloedde.

In klinische farmacologische onderzoeken met volwassenen potentieerde de gelijktijdige toediening met alcohol noch de alcohol-geïnduceerde verslechtering van de prestatie, noch slaperigheid. Er werden geen significante verschillen gevonden tussen de resultaten van de psychomotorische test bij desloratadine- en placebogroepen, ongeacht of het alleen of met alcohol toegediend werd.

Er werden geen klinisch relevante wijzigingen van de desloratadineconcentraties in het plasma waargenomen in onderzoeken naar interactie met meervoudige dosis ketoconazol en erythromycine.

De werkzaamheid van Aerius stroop is niet bestudeerd in pediatrische onderzoeken bij kinderen jonger dan 12 jaar.

Bij volwassenen en adolescenten met allergische rhinitis verlichtte Aerius tabletten doeltreffend symptomen zoals niezen, loopneus en jeukende neus, alsook jeukende, tranende en rode ogen en jeuk aan het palatum. Aerius hield deze symptomen doeltreffend onder controle gedurende 24 uur. De werkzaamheid van Aerius tabletten is niet duidelijk aangetoond in onderzoeken met adolescente patiënten van 12 tot 17 jaar.

Naast de gevestigde classificatie van seizoengebonden en niet-seizoengebonden kan allergische rhinitis op een andere manier geclassificeerd worden als intermitterende allergische rhinitis en persistente allergische rhinitis naargelang van de duur van de symptomen. Intermitterende allergische rhinitis wordt gedefinieerd als de aanwezigheid van symptomen gedurende minder dan 4 dagen per week of gedurende minder dan 4 weken. Persistente allergische rhinitis wordt gedefinieerd als de aanwezigheid van symptomen gedurende 4 dagen of meer per week en gedurende meer dan 4 weken.

Aerius tabletten verlichtten doeltreffend de ongemakken van seizoengebonden allergische rhinitis zoals de totale score van de rhinoconjunctivitis kwaliteit-van-leven-vragenlijst weergeeft. De grootste verbetering werd waargenomen op het gebied van praktische problemen en activiteiten van het dagelijks leven die beperkt worden door de symptomen.

Chronische idiopathische urticaria werd onderzocht als een klinisch model voor urticariële aandoeningen, aangezien de onderliggende pathofysiologie vergelijkbaar is, ongeacht de etiologie, en aangezien chronische patiënten gemakkelijker prospectief kunnen worden gerekruteerd. Aangezien de afgifte van histamine een causale factor is bij alle urticariële ziektes, is desloratadine naar verwachting

werkzaam bij de symptomatische verlichting van andere urticariële aandoeningen naast chronische idiopathische urticaria, zoals geadviseerd in klinische richtlijnen.

In twee placebo-gecontroleerde onderzoeken van zes weken met chronische idiopathische urticaria-patiënten bleek Aerijs aan het einde van het eerste dosisinterval verlichting te bieden voor pruritus en het aantal en de grootte van de urticae te verminderen. In beide onderzoeken werden de effecten behouden gedurende het 24 uur durende dosisinterval. Zoals in andere onderzoeken met antihistaminica voor chronische idiopathische urticaria, werd de minderheid van patiënten geïdentificeerd als niet reagerend op antihistaminica uitgesloten. Een verbetering van de pruritus met meer dan 50 % werd waargenomen bij 55 % van de patiënten behandeld met desloratadine, vergeleken met 19 % van de patiënten behandeld met placebo.

De behandeling met Aerijs verminderde eveneens significant de verstoring van de slaapfunctie en het functioneren overdag, wat gemeten werd door middel van een vierpuntenschaal die gebruikt werd om die variabelen te bepalen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Desloratadineconcentraties in het plasma kunnen worden opgespoord binnen 30 minuten na toediening van desloratadine aan volwassenen en adolescenten. Desloratadine wordt goed geabsorbeerd en de maximale concentratie wordt na ongeveer 3 uur bereikt; de halfwaardetijd tijdens de terminale fase bedraagt ongeveer 27 uur. De mate van accumulatie van desloratadine was consistent met de halfwaardetijd (ongeveer 27 uur) en met een dosisfrequentie van eenmaal per dag. De biologische beschikbaarheid van desloratadine was evenredig met de dosis binnen het bereik van 5 mg tot 20 mg.

In een reeks farmacokinetische en klinische studies bereikte 6 % van de patiënten een hogere desloratadineconcentratie. De prevalentie van deze fenotypisch trage metaboliseerder was vergelijkbaar voor volwassenen (6 %) en pediatrie patiënten van 2 tot 11 jaar oud (6 %), en groter bij de zwarte populatie (18 % volwassenen, 16 % kinderen) dan bij de blanke populatie (2 % volwassenen, 3 % kinderen) voor beide patiëntengroepen.

In een farmacokinetische studie met meervoudige doses waarbij de tabletformulering werd toegediend aan gezonde volwassen patiënten, bleken vier patiënten trage metaboliseerders van desloratadine te zijn. Deze patiënten hadden een C_{max} -concentratie die 3 keer hoger was na ongeveer 7 uur met een halfwaardetijd tijdens de terminale fase van ongeveer 89 uur.

Gelijkaardige farmacokinetische parameters werden waargenomen in een farmacokinetische studie met meervoudige doses waarbij de stroopformulering werd toegediend aan pediatrie trage metaboliseerders van 2 tot 11 jaar oud, bij wie de diagnose van allergische rhinitis werd gesteld. De blootstelling (AUC) aan desloratadine was ongeveer 6 keer hoger en de C_{max} was ongeveer 3 tot 4 keer hoger na 3-6 uur met een halfwaardetijd tijdens de terminale fase van ongeveer 120 uur. Blootstelling was dezelfde bij volwassen en pediatrie trage metaboliseerders indien ze behandeld werden met doses aangepast aan de leeftijd. Het totale veiligheidsprofiel van deze patiënten verschilde niet van dat van de algemene populatie. De effecten van desloratadine bij trage metaboliseerders < 2 jaar werd niet bestudeerd.

Desloratadine bindt matig aan plasmaproteïnen (83 % - 87 %). Er is geen bewijs van klinisch significante accumulatie van het actief bestanddeel na toediening van één dosis desloratadine (5 mg tot 20 mg) per dag aan volwassenen en adolescenten gedurende 14 dagen.

In een cross-over-onderzoek met eenmalige dosis desloratadine bleken de tablet- en de stroopformulering bio-equivalent te zijn. Aangezien Aerijs drank dezelfde concentratie desloratadine bevat, was een bio-equivalentiestudie niet nodig en wordt verwacht dat die concentratie equivalent is aan die van stroop en tablet.

In afzonderlijke onderzoeken met eenmalige dosis hadden pediatrie patiënten bij de aanbevolen doses AUC- en C_{max} -waarden voor desloratadine die vergelijkbaar waren met die van volwassenen die een dosis van 5 mg desloratadinstroop kregen.

Het enzym dat verantwoordelijk is voor het metabolisme van desloratadine is nog niet geïdentificeerd en daarom kunnen sommige interacties met andere geneesmiddelen niet volledig uitgesloten worden. Desloratadine inhibeert CYP3A4 *in vivo* niet en *in vitro* onderzoeken hebben aangetoond dat het geneesmiddel CYP2D6 niet inhibeert en dat het geen substraat of remmer van P-glycoproteïne is.

In een onderzoek met eenmalige dosis waarbij de dosis desloratadine 7,5 mg bedroeg, bleek voedsel (vetrijk, calorierijk ontbijt) geen effect te hebben op de beschikbaarheid van desloratadine. Uit een ander onderzoek is gebleken dat grapefruitsap geen effect heeft op de beschikbaarheid van desloratadine.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Desloratadine is de primaire actieve metabooliet van loratadine. Niet-klinische onderzoeken met desloratadine en loratadine hebben aangetoond dat er geen kwalitatieve of kwantitatieve verschillen zijn in het toxiciteitsprofiel van desloratadine en loratadine bij vergelijkbare niveaus van blootstelling aan desloratadine.

Niet-klinische gegevens met desloratadine duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en reproductietoxiciteit. Het ontbreken van carcinogeen vermogen werd aangetoond in onderzoeken met desloratadine en loratadine.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Sorbitol,
propyleenglycol,
sucralose E 955,
hypromellose 2910,
natriumcitraatdihydraat,
natuurlijke en kunstmatige smaakstof (kauwgomsmaak),
watervrij citroenzuur,
dinatriumedetaat,
gezuiverd water.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Niet in de vriezer bewaren. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Aerius drank wordt geleverd in type III amberkleurige glazen flessen van 30, 50, 60, 100, 120, 150, 225 en 300 ml met een plastic kinderveilige schroefdop (C/R) die afgedicht is met multipel polyethyleen. Alle verpakkingen behalve de 150 ml verpakking worden geleverd met een maatlepeltje met dosisaanduidingen van 2,5 ml en 5 ml. Bij de 150 ml verpakking wordt een maatlepeltje of doseerspuit voor orale toediening geleverd, met dosisaanduidingen van 2,5 ml en 5 ml.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

SP Europe
Stallestraat 73
B-1180 Bruxelles
België

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/00/160/061-069

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste vergunning: 15 januari 2001
Datum van laatste hernieuwing: 15 januari 2006

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>