

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Lentrica 5 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 5 mg desloratadina.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Svetlo modre, okrogle, filmsko obložene tablete bikonveksne oblike, z vtisnjeno oznako "5" na eni strani, s premerom $6,50 \pm 0,10$ mm.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Lentrica je pri odraslih in otrocih, starih 12 let ali več, indicirano za lajšanje simptomov, povezanih z:

- alergijskim rinitisom (glejte poglavje 5.1)
- urtikarijo (glejte poglavje 5.1)

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli in mladostniki (stari 12 let ali več):

Priporočen odmerek zdravila Lentrica je ena tableta enkrat na dan.

Intermitentni alergijski rinitis (prisotnost simptomov manj kot 4 dni na teden ali manj kot 4 tedne) je treba zdraviti na podlagi ocene bolnikove anamneze v zvezi s to boleznijo.

Zdravljenje lahko prekinete, ko simptomi izzvenijo, in ga ponovno uvedete, če se ti spet pojavijo.

Pri perzistentnem alergijskem rinitisu (prisotnost simptomov 4 dni ali več na teden in dlje kot 4 tedne) lahko bolnikom predlagate nadaljevanje zdravljenja v obdobjih izpostavljenosti alergenom.

Pediatrična populacija

Izkušnje iz kliničnih preskušanj glede učinkovitosti uporabe desloratadina pri mladostnikih, starih od 12 do 17 let, je malo (glejte poglavji 4.8 in 5.1).

Varnost in učinkovitost zdravila Lentrica 5 mg filmsko obložene tablete pri otrocih, mlajših od 12 let, nista bili dokazani. Podatki niso na voljo.

Način uporabe

Peroralna uporaba.

Odmerek se lahko vzame s hrano ali brez nje.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1, ali na loratadin.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Konvulzije

Desloratadin je treba uporabljati previdno pri bolnikih z zdravstveno ali družinsko anamnezo epileptičnih napadov, zlasti pri mlajših otrocih (glejte poglavje 4.8), ki so med zdravljenjem z desloratadinom bolj dovzetni za razvoj novih epileptičnih napadov. Zdravstveni delavci lahko razmislijo o ukinitvi desloratadina pri bolnikih, ki med zdravljenjem doživijo epileptični napad.

V primeru hude insuficience ledvic je treba desloratadin uporabljati previdno (glejte poglavje 5.2).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

V kliničnih preskušanjih, v katerih so bolniki sočasno s tabletami, ki so vsebovale desloratadin, prejemale tudi eritromicin ali ketokonazol, niso opazili klinično pomembnih medsebojnih delovanj (glejte poglavje 5.1).

Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so bile opravljene samo pri odraslih.

V kliničnem farmakološkem preskušanju sočasno jemanje desloratadina in uživanje alkohola ni okrepi škodljivih učinkov alkohola na opravljanje dejavnosti (glejte poglavje 5.1).

Vendar pa so po prihodu zdravila na trg poročali o primerih intolerance in zastrupitve z alkoholom. Zato je pri sočasnem jemanju alkohola potrebna previdnost.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Velika količina podatkov o nosečnicah (več kot 1.000 nosečnosti) ne kaže na malformacijsko ali fetoneonatalno toksičnost desloratadina. Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Iz previdnostnih razlogov se je med nosečnostjo uporabi desloratadina bolje izogibati.

Dojenje

Desloratadin so dokazali pri dojenih novorojencih/otrocih zdravljenih žensk. Učinek desloratadina na dojene novorojence/otroke ni znan. Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja ali prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja z desloratadinom, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

Plodnost

Podatki o plodnosti pri moških in ženskah niso na voljo.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Desloratidin glede na klinične študije nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Bolnikom je treba povedati, da večina ljudi ne postane zaspanih. Ker pa se pri vseh zdravilih odziv posameznikov razlikuje, je priporočeno bolnikom svetovati, da ne opravljajo dejavnosti, ki zahtevajo pozornost, kot je vožnja avtomobila ali upravljanje s stroji, dokler ne ugotovijo, kako se odzovejo na zdravilo.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

V kliničnih preskušanjih pri različnih indikacijah za uporabo zdravila, vključno z alergijskim rinitisom in kronično idiopatsko urtikarijo, so pri priporočenem odmerku 5 mg na dan o neželenih učinkih pri uporabi desloratadina poročali pri 3 % bolnikov več kot pri tistih, ki so bili zdravljeni s placebo. Najpogostejši neželeni učinki, katerih pogostnost je bila večja kot pri placebo, so bili utrujenost (1,2 %), suha usta (0,8 %) in glavobol (0,6 %).

Pediatrična populacija

V kliničnem preskušanju pri 578 mladostnikih, starih od 12 do 17 let, je bil najpogostejši neželeni dogodek glavobol; ta se je pojavil pri 5,9 % bolnikov, ki so prejeli desloratidin, in pri 6,9 % bolnikov, ki so prejeli placebo.

Tabelarni pregled neželenih učinkov

Neželeni učinki, o katerih so med kliničnim preskušanjem poročali pogosteje kot pri placebo in ostali neželeni učinki, o katerih so poročali v obdobju po prihodu zdravila na trg, so naštetih v naslednji preglednici. Pogostnosti so opredeljene kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$) in neznana (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti).

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki, opaženi pri desloratadinu
Presnovne in prehranske motnje	neznana	povečan apetit
Psihiatrične motnje	zelo redko neznana	halucinacije nenormalno vedenje, agresivnost, depresivno razpoloženje
Bolezni živčevja	pogosto zelo redko	glavobol omotica, somnolenca, nespečnost, psihomotorična hiperaktivnost, epileptični napadi
Očesne bolezni	neznana pogostnost	suhost oči
Srčne bolezni	zelo redko neznana	tahikardija, palpitacije podaljšanje QT intervala
Bolezni prebavil	pogosto zelo redko	suha usta bolečine v trebuhu, navzea, bruhanje, dispepsija, driska
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	zelo redko neznana	povišane vrednosti jetrnih encimov, povišane vrednosti bilirubina, hepatitis zlatenica
Bolezni kože in podkožja	neznana	fotosenzitivnost
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	zelo redko	mialgija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pogosto zelo redko neznana	utrujenost preobčutljivostne reakcije (kot so anafilaksija, angioedem, dispneja, pruritus, izpuščaj in urtikarija) astenija
Preiskave	neznana	povečana telesna masa

Pediatrična populacija

Drugi neželeni učinki z neznanom pogostnostjo, o katerih so poročali v obdobju po prihodu zdravila na trg pri pediatričnih bolnikih, vključujejo podaljšanje QT intervala, aritmijo, bradikardijo, nenormalno vedenje, agresijo, povečana telesna masa in povečan apetit.

Retrospektivna opazovalna študija varnosti je pokazala povečano pojavnost novo nastalih epileptičnih napadov pri bolnikih, starih od 0 do 19 let, v obdobju, ko so prejeli desloratadin, v primerjavi z obdobji, ko desloratadina niso prejeli. Med otroki, starimi od 0 do 4 let, je znašalo prilagojeno absolutno povečanje 37,5 (95 % interval zaupanja (IZ) 10,5–64,5) na 100.000 bolnik-let z običajno stopnjo novonastalih epileptičnih napadov 80,3 na 100.000 bolnik-let. Med bolniki, starimi od 5 do 19 let, je znašalo prilagojeno absolutno povečanje 11,3 (95 % IZ 2,3–20,2) na 100.000 bolnik-let z običajno stopnjo novonastalih epileptičnih napadov 36,4 na 100.000 bolnik-let (glejte poglavje 4.4).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila.

Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na: Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke, Sektor za farmakovigilanco, Nacionalni center za farmakovigilanco, Slovenčeva ulica 22, SI-1000 Ljubljana, Tel: +386 (0)8 2000 500, Faks: +386 (0)8 2000 510, e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si, www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Profil neželenih učinkov pri prevelikem odmerjanju, opaženem po prihodu zdravila na trg, je podoben kot pri terapevtskih odmerkih, le da je jakost učinkov lahko večja.

Zdravljenje

V primeru prevelikega odmerjanja zdravila upoštevajte standardne ukrepe za odstranjevanje neabsorbirane učinkovine iz telesa. Priporočamo simptomatsko in podporno zdravljenje.

Desloratadina iz telesa ni mogoče odstraniti s hemodializo in ni znano, ali se odstranjuje s peritonealno dializo.

Simptomi

Na podlagi izsledkov kliničnega preskušanja prevelikega odmerjanja zdravila, v katerem so bolnikom dajali do 45 mg desloratadina (9-kratni klinični odmerek), niso opazili nobenih klinično pomembnih učinkov zdravila.

Pediatrična populacija

Profil neželenih učinkov pri prevelikem odmerjanju, opaženem po prihodu zdravila na trg, je podoben kot pri terapevtskih odmerkih, le da je jakost učinkov lahko večja.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antihistaminiki za sistemsko zdravljenje – antagonist H₁ receptorjev, Oznaka ATC: R06AX27

Mehanizem delovanja

Desloratadin je nesedativen, dolgodelujoči histaminski antagonist s selektivnim antagonističnim delovanjem na periferne histaminske receptorje H₁. Po peroralni uporabi selektivno zavira le periferne receptorje H₁, saj učinkovina ne prehaja v osrednji živčni sistem.

V *in vitro* študijah je desloratadin pokazal antialergijsko delovanje. To vključuje inhibicijo sproščanja provnetnih citokinov, kot so npr. IL-4, IL-6, IL-8 in IL-13 iz človeških mastocitov ali bazofilcev, pa tudi inhibicijo ekspresije adhezijske molekule P-selektina na endotelijskih celicah. Klinični pomen teh izsledkov še ni potrjen.

Klinična učinkovitost in varnost

V kliničnem preskušanju večkratnega odmerjanja zdravila, v katerem so preiskovanci prejeli do 20 mg desloratadina na dan v času 14 dni, niso opazili statistično značilnih ali klinično pomembnih učinkov na srce ali ožilje. V kliničnem farmakološkem preskušanju, v

katerem je bil desloratadin dan v odmerku 45 mg na dan (9- kratni klinični odmerek) 10 dni, niso opazili podaljšanja QTc intervala.

V kliničnih preskušanjih medsebojnih delovanj niso opazili kakršnihkoli klinično pomembnih sprememb plazemske koncentracije desloratadina po večkratnem sočasnem odmerjanju s ketokonazolom ali eritromicinom.

Desloratadin ne prehaja zlahka v osrednji živčni sistem. V nadzorovanih kliničnih preskušanjih s priporočenim odmerkom 5 mg na dan niso opazili povečane incidence somnolence v primerjavi s placebom. V kliničnih preskušanjih desloratadin dan v enkratnem dnevnom odmerku 7,5 mg ni vplival na psihomotorične sposobnosti bolnikov. V študiji enkratnega odmerka pri odraslih desloratadin v odmerku 5 mg ni vplival na standardna merila uspešnosti pilotiranja, vključno s poslabšanjem subjektivnega občutka zaspanosti in opravili povezanimi s pilotiranjem.

V kliničnih farmakoloških preskušanjih sočasna uporaba desloratidina z alkoholom ni okrepila škodljivega vpliva alkohola na opravljanje dejavnosti ali povečala zaspanosti pri bolnikih. Med skupino, ki je jemala desloratadin, in tisto, ki je jemala placebo, niso ugotovili statistično značilnih razlik v rezultatih testov psihomotorične sposobnosti, ne glede na to ali so ga jemali samega ali sočasno z alkoholom.

Pri bolnikih z alergijskim rinitisom je desloratadin učinkovito lajšal simptome, kot so kihanje, izcedek iz nosu in srbenje, pa tudi srbenje oči, solzenje in rdečica oči ter srbenje ustnega neba. Te simptome je desloratadin učinkovito obvladoval v obdobju 24 ur.

Pediatrična populacija

Pri mladostnikih, starih od 12 do 17 let, v preskušanjih niso jasno dokazali učinkovitosti tablet z desloratadinom.

Poleg že uveljavljene klasifikacije, po kateri alergijski rinitis delimo na sezonski in celoletni alergijski rinitis, ga lahko na podlagi trajanja simptomov razvrščamo tudi na intermitentni alergijski rinitis in perzistentni alergijski rinitis. Intermitentni alergijski rinitis je opredeljen kot prisotnost simptomov manj kot 4 dni na teden ali manj kot 4 tedne, perzistentni alergijski rinitis pa kot prisotnost simptomov 4 dni ali več na teden in dlje kot 4 tedne.

Desloratadin je učinkovito ublažil težave, povezane s sezonskim alergijskim rinitisom, kar je pokazal skupni rezultat vprašalnika o kakovosti življenja bolnikov z rinitisom in konjunktivitisom. Največje izboljšanje so ugotavljali v zvezi s praktičnimi problemi in pri dnevni dejavnosti, ki jih sicer ovirajo simptomi te bolezni.

Kronično idiopatsko urtikarijo so proučevali kot klinični model za urtikarijska stanja, ker je osnovna patofiziologija pri vseh podobna, ne glede na etiologijo. Poleg tega je kronične bolnike lažje prospektivno vključevati v študije. Ker pa je vzročni dejavnik pri vseh urtikarijskih boleznih enak, to je sproščanje histamina, lahko pričakujemo, da bi z uporabo desloratadina dosegli učinkovito lajšanje simptomov tudi pri drugih urtikarijskih stanjih razen kronične idiopatske urtikarije, kar pa je priporočeno tudi v kliničnih smernicah.

V dveh s placebom primerjanih šesttedenskih preskušanjih pri bolnikih s kronično idiopatsko urtikarijo je desloratadin učinkovito blažil srbenje in zmanjšal velikost in število izpuščajev koprivnice že do konca prvega intervala odmerjanja. V vsakem preskušanju so učinki zdravila

trajali ves čas 24-urnega intervala odmerjanja. Kot pri drugih preskušanjih uporabe antihistaminikov pri kronični idiopatski urtikariji so iz preskušanja izločili manjše število bolnikov, za katere je bilo ugotovljeno, da se ne odzivajo na antihistaminike. Pri 55 % bolnikov, zdravljenih z desloratadinom, so ugotovili več kot 50 % izboljšanje srbenja, v primerjavi z 19 % bolnikov, zdravljenih s placebom. Zdravljenje z desloratadinom je tudi bistveno zmanjšalo motnje spanja in dnevnih dejavnosti, kar so ugotavljali na podlagi meritev s štiritočkovno lestvico za oceno teh spremenljivk.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Plazemsko koncentracijo desloratadina je mogoče zaznati že 30 minut po uporabi zdravila. Desloratadin se dobro absorbira, največjo koncentracijo pa doseže po približno 3 urah. Končni razpolovni čas je približno 27 ur. Stopnja kopičenja desloratadina je v skladu z razpolovnim časom zdravila (približno 27 ur) in pogostnostjo odmerjanja enkrat na dan. Biološka uporabnost desloratadina je sorazmerna odmerku v razponu od 5 mg do 20 mg.

V preskušanju farmakokinetike zdravila, v katerem so bile demografske značilnosti bolnikov podobne tistim pri splošni populaciji s sezonskim alergijskim rinitisom, so pri 4 % preiskovancev dosegli večje koncentracije desloratadina. Ta odstotek se lahko razlikuje glede na etnično pripadnost. Največje koncentracije desloratadina so bile približno 3-krat večje po približno 7 urah, končni razpolovni čas pa je bil približno 89 ur. Varnostni profil pri teh preiskovancih se ni razlikoval od profila pri splošni populaciji.

Porazdelitev

Desloratadin se zmerno (83 % - 87 %) veže na plazemske beljakovine. Ni znakov klinično pomembnega kopičenja učinkovine v telesu po odmerjanju enkrat na dan (5 do 20 mg) v času 14 dni.

Biotransformacija

Encima, ki je odgovoren za presnovo desloratadina, še niso določili, zato ni mogoče v celoti izključiti nekaterih interakcij desloratadina z drugimi zdravili. Desloratadin ne inhibira encima CYP3A4 *in vivo*, *in vitro* študije pa so pokazale, da zdravilo ne inhibira encima CYP2D6 in da ni ne substrat ne inhibitor P-glikoproteina.

Izločanje

V preskušanju uporabe enkratnega odmerka 7,5 mg desloratadina hrana ni vplivala (zajtrk z veliko vsebnostjo maščob in z veliko kalorijami) na porazdelitev desloratadina v telesu. V drugi študiji so ugotovili, da sok grenivke ne vpliva na porazdelitev desloratadina.

Bolniki z okvaro ledvic

Farmakokinetiko desloratadina pri bolnikih s kronično ledvično insuficienco (CRI – *chronic renal insufficiency*) so v eni študiji z enkratnim odmerkom in eni študiji z večkratnimi odmerki primerjali s farmakokinetiko pri zdravih preiskovancih. V študiji z enkratnim odmerkom je bila izpostavljenost desloratadinu v primerjavi z zdravimi preiskovanci približno 2-krat večja pri preiskovancih z blago do zmerno CRI in približno 2,5-krat večja pri preiskovancih s hudo CRI. V študiji z večkratnimi odmerki je bilo stanje dinamičnega ravnovesja doseženo po 11 dneh. V primerjavi z zdravimi preiskovanci je bila izpostavljenost desloratadinu ~1,5-krat večja pri preiskovancih z blago do zmerno CRI in ~2,5-krat večja pri

preiskovancih s hudo CRI. Spremembe izpostavljenosti (AUC in C_{max}) desloratadinu in 3-hidroksidesloratadinu v nobeni od obeh študij niso bile klinično pomembne.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Desloratadin je primarni aktivni presnovek loratadina. Predklinične študije opravljene z desloratadinom in loratadinom so pokazale, da ni kakovostnih ali količinskih razlik med profiloma toksičnosti desloratadina in loratadina pri primerljivi ravni izpostavljenosti desloratadinu.

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala, vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Odsotnost kancerogenih učinkov so pokazali v študijah z desloratadinom in loratadinom.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro filmsko obložene tablete:

koruzni škrob

mikrokristalna celuloza

hipromeloza

brezvodni koloidni silicijev dioksid

hidrogenirano rastlinsko olje (tip 1)

Obloga filmsko obložene tablete:

Opadry modri 03B50689 ((hipromeloza (E464), titanov dioksid (E171), makrogol 400 (E1521), indigotin (E132))

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

OPA/ALU/PVC/ALU pretisni omoti: 3 leta

PVC/Aclar/ALU pretisni omoti: 2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje tega zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Zdravilo Lentrica je na voljo v:

- OPA/ ALU/ PVC// ALU pretisnem omotu z 20 in 30 filmsko obloženimi tabletami,
- PVC/Aclar /ALU pretisnem omotu z 20 in 30 filmsko obloženimi tabletami.

Velikosti pakiranja (enkratni odmerki):

20x1 in 30x1 filmsko obloženih tablet

Velikosti pakiranj (ne enkratni odmerki):
20 in 30 filmsko obloženih tablet

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Lek farmacevtska družba d.d., Verovškova 57, 1526 Ljubljana, Slovenija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/12/00892/001-008

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 03.05.2012

Datum zadnjega podaljšanja: 30.08.2017

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

10. 6. 2022