

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Flynise 5 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 5 mg desloratadiinia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletit, kalvopäällysteiset.

Sininen, pyöreä, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti, halkaisija 6 mm. Tabletin toisella puolella merkintä "LT".

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Flynise-tabletit on tarkoitettu aikuisille ja vähintään 12-vuotiaille lapsille seuraaviin liittyvien oireiden lievitykseen:

- allerginen nuha (ks. kohta 5.1)
- urtikaria (ks. kohta 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset ja vähintään 12-vuotiaat nuoret: Suositeltu Flynise-annos on yksi tabletti kerran vuorokaudessa.

Jaksoittaisessa allergisessa nuhassa (oireita esiintyy harvemmin kuin 4 päivänä viikossa tai lyhyemmän aikaa kuin 4 viikkoa yhtäjaksoisesti) hoidon kesto tulee arvioida potilaan sairaushistorian mukaan. Hoito voidaan lopettaa, kun oireet ovat hävinneet, ja aloittaa uudelleen oireiden palatessa. Jatkuvässä allergisessa nuhassa (oireita 4 päivänä viikossa tai useammin ja kauemmin kuin 4 viikon ajan) potilaalle voidaan ehdottaa jatkuvaa hoitoa allergeenialtistusjaksojen aikana.

Pediatriset potilaat

Desloratadiinin tehosta 12–17-vuotiaiden nuorten hoidossa on vain niukasti kliinistä tutkimuskokemusta (ks. kohdat 4.8 ja 5.1).

Kalvopäällysteisten Flynise 5 mg -tablettien turvallisuutta ja tehoa alle 12-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole varmistettu.

Antotapa

Suun kautta.

Annos voidaan ottaa ruuan kanssa tai muulloin.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, kohdassa 6.1 mainituille apuaineille tai loratadiinille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Varovaisuutta on noudatettava käytettäessä Flynnise-valmistetta vaikea-asteisen munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä (ks. kohta 5.2).

Desloratadiinia on annettava varoen potilaille, joilla itsellään tai joiden suvussa on aiemmin ilmennyt kouristuskohtauksia, ja etenkin pienille lapsille (ks. kohta 4.8), sillä heille ilmaantuu herkemmin uusia kouristuskohtauksia desloratadiinihoidon aikana. Lääkäri voi harkita desloratadiinihoidon keskeyttämistä, jos potilaalla ilmenee hoidon aikana kouristuskohtaus.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Kliiniseltä kannalta merkitseviä yhteisvaikutuksia ei havaittu desloratadiinia sisältävillä tableteilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa, joissa annettiin samanaikaisesti erytromysiiniä tai ketokonatsolia (ks. kohta 5.1).

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

Kliinifarmakologisessa tutkimuksessa desloratadiinitablettien käyttö samanaikaisesti alkoholin kanssa ei voimistanut alkoholin suorituskykyä heikentävää vaikutusta (ks. kohta 5.1). Markkinoille tulon jälkeisessä käytössä on kuitenkin raportoitu alkoholi-intoleranssia ja alkoholi-intoksiikkaatiota. Varovaisuutta on sen vuoksi syytä noudattaa, jos käytetään samanaikaisesti alkoholia.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Laajat tiedot (yli 1 000 raskaudesta) eivät viittaa desloratadiinin epämuodostumia aiheuttavaan, fetaaliseen tai neonataaliseen toksisuuteen. Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia (katso kohta 5.3). Varotoimenpiteenä Flynnise-valmisteen käyttöä ei suositella raskauden aikana.

Imetys

Desloratadiinia on havaittu hoitoa saaneiden naisten imettämässä vastasyntyneissä/vauvoissa. Desloratadiinin vaikutusta vastasyntyneisiin/vauvoihin ei tunneta. Päätöksessä rintaruokinnan lopettamisesta tai Flynnise-hoidon keskeyttämisestä/välttämisestä on otettava huomioon rintaruokinnan hyöty lapselle ja hoidon hyöty naiselle.

Hedelmällisyys

Vaikutuksesta miehen tai naisen hedelmällisyyteen ei ole tietoja.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Kliinisten tutkimusten perusteella Flynnise-valmisteella ei ole vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn tai sen vaikutus näihin toimiin on vähäinen. Potilaalle tulisi kertoa, että useimmat henkilöt eivät koe uneliaisuutta. Lääkevalmisteisiin reagoidaan kuitenkin yksilöllisesti, joten on suositeltavaa, että potilaat eivät tee henkistä valppautta edellyttäviä toimintoja, kuten aja autoa tai käytä koneita, ennen kuin he ovat varmistaneet reaktionsa lääkevalmisteeseen.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Eri käyttöaiheita käsittelevissä kliinisissä tutkimuksissa (mukaan lukien allerginen nuha ja krooninen idiopaattinen urtikaria), joissa käytettiin desloratadiinin suositeltua 5 mg:n vuorokausiannosta, desloratadiinilla raportoitiin 3 % enemmän haittavaikutuksia kuin lumeryhmässä. Yleisimmät haittavaikutukset, joita raportoitiin enemmän kuin lumelääkkeellä, olivat uupumus (1,2 %), suun kuivuminen (0,8 %) ja päänsärky (0,6 %).

Pediatriset potilaat

578:lla 12–17-vuotiaalla nuorella potilaalla tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa päänsärky oli yleisin haittavaikutus. Sitä esiintyi 5,9 %:lla desloratadiinia saaneista potilaista ja 6,9 %:lla lumelääkettä saaneista.

Haittavaikutustaulukko

Kliinisissä tutkimuksissa ilmenneet haittavaikutukset, joita oli enemmän kuin lumelääkkeellä, ja muut haittavaikutukset, joita raportoitiin markkinoille tulon jälkeen, luetellaan seuraavassa taulukossa. Yleisyys määritetään seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$) sekä tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys	Desloratadiinihoidon yhteydessä koetut haittavaikutukset
Aineenvaihdunta ja ravitus	Tuntematon	Lisääntynyt ruokahalu
Psyykkiset häiriöt	Hyvin harvinainen Tuntematon	Aistiharhat Epänormaali käyttäytyminen, aggressiivisuus, masentunut mieliala
Hermosto	Yleinen Hyvin harvinainen	Päänsärky Huimaus, uneliaisuus, unettomuus, psykomotorinen yliaktiivisuus, kouristuskohtaukset
Silmät	Tuntematon	Kuivasilmäisyys
Sydän	Hyvin harvinainen Tuntematon	Takykardia, sydämentykytys QT-ajan pidentyminen
Ruoansulatuselimistö	Yleinen Hyvin harvinainen	Suun kuivuminen Vatsakipu, pahoinvointi, oksentelu, dyspepsia, ripuli
Maksa ja sappi	Hyvin harvinainen Tuntematon	Maksaentsyymiarvojen nousu, bilirubiiniarvojen nousu, hepatiitti Ikterus
Iho ja ihonalainen kudος	Tuntematon	Valoherkkyys
Luusto, lihakset ja sidekudos	Hyvin harvinainen	Lihassärky
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Yleinen Hyvin harvinainen Tuntematon	Väsymys Yliherkkyysreaktiot (kuten anafylaksia, angioedeema, hengenahdistus, kutina, ihottuma ja urtikaria) Voimattomuus
Tutkimukset	Tuntematon	Painonnousu

Pediatriset potilaat

Muita markkinoilletulon jälkeen pediatrisilla potilailla raportoituja haittavaikutuksia ovat QT-ajan pidentyminen, rytmihäiriöt, bradykardia, epänormaali käyttäytyminen ja aggressiivisuus. Näiden haittavaikutusten esiintymistiheys on tuntematon.

Retrospektiivisessä havainnoivassa turvallisuustutkimuksessa saatiin viitteitä uusien kouristuskohtausten ilmaantuvuuden suurenemisesta 0–19-vuotiailla potilailla desloratadiinihoidon aikana verrattuna jaksoihin, jolloin desloratadiini ei ollut käytössä. 0–4-vuotiailla lapsilla esiintyvyyden korjattu absoluuttinen suureneminen oli 37,5 tapausta (95 %:n luottamusväli: 10,5–64,5) 100 000:ta henkilövuotta kohti, ja uusien kouristuskohtausten esiintyvyyden taustataso oli 80,3 / 100 000 henkilövuotta. 5–19-vuotiailla potilailla esiintyvyyden korjattu absoluuttinen suureneminen oli 11,3 tapausta (95 %:n luottamusväli: 2,3–20,2) 100 000:ta henkilövuotta kohti, ja esiintyvyyden taustataso oli 36,4 / 100 000 henkilövuotta. (ks. kohta 4.4.).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Markkinoille tulon jälkeisessä käytössä havaittu yliannostukseen liittyvä haittavaikutusprofiili on samankaltainen kuin hoitoannoksilla, mutta vaikutukset voivat olla voimakkaampia.

Hoito

Yliannostustapauksissa on harkittava tavanomaisia toimenpiteitä imeytymättömän vaikuttavan aineen poistamiseksi elimistöstä. Oireenmukaista ja supportiivista hoitoa suositellaan.

Desloratadiini ei poistu hemodialyysissä. Ei tiedetä, eliminoituuko se peritoneaalidialyysin avulla.

Oireet

Kliinisessä moniannostutkimuksessa, jossa annettiin jopa 45 mg desloratadiinia (yhdeksän kertaa hoitoannos), ei havaittu kliinisesti merkittäviä vaikutuksia.

Pediatriset potilaat

Markkinoille tulon jälkeisessä käytössä havaittu yliannostukseen liittyvä haittavaikutusprofiili on samankaltainen kuin hoitoannoksilla, mutta vaikutukset voivat olla voimakkaampia.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: antihistamiinit – H₁-reseptoreiden salpaaja
ATC-koodi: R06A X27

Vaikutusmekanismi

Desloratadiini on väsyttämätön, pitkävaikutteinen histamiinantagonisti, joka selektiivisesti salpaa perifeerisiä H₁-reseptoreita. Suun kautta annettuna desloratadiini salpaa selektiivisesti perifeeriset histamiini H₁-reseptorit, sillä aine ei pääse keskushermostoon.

Desloratadiinilla on todettu olevan antiallergisistä ominaisuuksia *in vitro* -tutkimuksissa. Näitä ovat tulehdusreaktiota edistävien sytokiinien, kuten IL-4:n, IL-6:n, IL-8:n ja IL-13:n, vapautumisen esto

ihmisen syöttösoluista/basofiileista, sekä adheesiomolekyylin P-selektiinin ilmentymisen esto endoteelisoluissa. Näiden havaintojen kliinistä merkitystä ei ole vielä varmistettu.

Kliininen teho ja turvallisuus

Kliinisessä moniannostutkimuksessa ei havaittu tilastollisesti eikä kliinisesti merkitseviä kardiovaskulaarisia vaikutuksia, kun desloratadiinia annettiin enintään 20 mg/vrk 14 vuorokauden ajan. Kliinisfarmakologisessa tutkimuksessa, jossa desloratadiinia annettiin 45 mg/vrk (yhdeksänkertainen annos normaaliin kliiniseen hoitoannokseen verrattuna) kymmenen vuorokauden ajan, ei havaittu QTc-välin pitenemistä.

Moniannostutkimuksissa, joissa tarkasteltiin desloratadiinin yhteisvaikutuksia ketokonatsolin ja erytromysiinin kanssa, desloratadiinin pitoisuus plasmassa ei muuttunut kliinisesti merkitsevällä tavalla.

Desloratadiini ei kovin hyvin penetroidu keskushermostoon. Kontrolloiduissa, suositellulla annoksella (5 mg/vrk) suoritetuissa kliinisissä tutkimuksissa uneliaisuuden esiintyminen ei poikennut lumehoidon vastaavasta esiintyvyydestä. Kliinisissä tutkimuksissa 7,5 mg:n annokset desloratadiinia kerran vuorokaudessa eivät vaikuttaneet psykomotoriseen suorituskäyttöön. Aikuisille tehdyssä kertaannostutkimuksessa 5 mg desloratadiinia ei vaikuttanut lentokäyttöön arvioinnissa käytettäviin standardimittareihin, mukaan lukien subjektiivisen uneliaisuuden paheneminen, tai lentämiseen liittyviin tehtäviin.

Kun kliinisfarmakologisissa tutkimuksissa annettiin alkoholia samanaikaisesti desloratadiinin kanssa, alkoholin suorituskäyttöä heikentävä vaikutus ei voimistunut eikä uneliaisuus lisääntynyt. Desloratadiini- ja lumeryhmän potilaiden psykomotoriset testitulokset eivät poikenneet merkitsevästi toisistaan riippumatta siitä, oliko valmisteet annettu yksinään vai yhdessä alkoholin kanssa.

Desloratadiinin on todettu tehokkaasti lievittävän allergista nuhaa sairastavien potilaiden oireita, kuten aivastelua, nenän vuotamista ja kutinaa; silmien kutinaa, vuotamista ja punoitusta; sekä kitalaen kutinaa. Tutkimuksissa desloratadiini piti oireet tehokkaasti hallinnassa 24 tunnin ajan.

Pediatriset potilaat

Desloratadiinia sisältävien tablettien tehoa ei ole selvästi osoitettu 12–17-vuotiaille nuorille potilaille tehdyissä tutkimuksissa.

Kausiluonteinen ja ympärivuotinen allerginen nuha voidaan oireiden keston perusteella vaihtoehtoisesti luokitella jaksoittaiseksi ja jatkuvaksi allergiseksi nuhaksi. Allerginen nuha määritellään jaksoittaiseksi, kun oireita on harvemmin kuin 4 päivänä viikossa tai lyhyemmän aikaa kuin 4 viikon ajan. Allerginen nuha määritellään jatkuvaksi, kun oireita on 4 päivänä viikossa tai useammin ja ne jatkuvat kauemmin kuin 4 viikkoa.

Elämänlaatukselyn perusteella desloratadiini vähensi tehokkaasti kausiluonteisen allergisen nuhan kokonaisrasitetta. Eniten parannusta saatiin käynnin ratkaista käytännön ongelmia. Myös allergiaoireiden aiheuttamat, päivittäisiin toimiin kohdistuvat rajoitukset vähenivät.

Kroonista idiopaattista urtikariaa tutkittiin urtikariatilojen kliinisen mallin avulla, koska niiden patofysiologia on samanlainen riippumatta etiologiasta ja koska kroonisia potilaita on helpompi rekrytoida prospektiivisesti. Koska histamiinin vapautumisella on syy-yhteys kaikissa urtikariasairauksissa, desloratadiinin oletetaan olevan tehokas oireiden lievityksessä kroonisen idiopaattisen urtikarian lisäksi myös muissa urtikariatiloissa, kuten kliinisissä suosituksissa neuvotaan.

Kahdessa lumekontrolloidussa, kuuden viikon pituisessa tutkimuksessa, jotka tehtiin kroonista idiopaattista urtikariaa sairastaville potilaille, desloratadiini lievitti tehokkaasti kutinaa ja pienensi nokkosrokon paukamien kokoa ja lukumäärää jo ensimmäisen antovälin aikana. Kaikissa tutkimuksissa teho säilyi annosten ottamisen välisen 24 tunnin ajan. Tästä tutkimuksesta, kuten

muistakin antihistamiineilla tehdyistä kroonista idiopaattista urtikariaa selvittävästä tutkimuksista, suljettiin pois potilaista se vähemmistö, joka ei reagoi antihistamiineihin. Vähintään 50-prosenttinen paraneminen kutinaan saatiin 55 %:lle desloratadiinipotilaista. Lumeryhmässä vastaava tulos saavutettiin 19 %:lle potilaista. Desloratadiinihoito vähensi myös merkitsevästi unitilaan ja päivittäisiin toimintoihin kohdistuvia häiriöitä, kun näitä muuttujia arvioitiin 4-pisteisellä asteikolla.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Desloratadiinin pitoisuus plasmassa on mitattavissa 30 minuutin kuluttua lääkkeen ottamisesta. Desloratadiini imeytyy tehokkaasti, ja sen huippupitoisuus saavutetaan noin 3 tunnin kuluttua. Loppuvaiheen puoliintumisaika on noin 27 tuntia. Desloratadiinin kumuloitumisen aste oli puoliintumisajan (noin 27 tuntia) ja kerran päivässä tapahtuvan annon mukainen. Desloratadiinin hyötöosuus oli suorassa suhteessa annokseen annosalueella 5–20 mg.

Farmakokineettisessä tutkimuksessa, jossa potilasaineisto vastasi kausiluonteista allergista nuhaa sairastavien potilaiden yleistä joukkoa, desloratadiinin pitoisuus oli 4 %:lla koehenkilöistä korkeampi kuin muilla. Tämä prosenttiluku voi vaihdella etnisen taustan mukaan. Desloratadiinipitoisuus oli enimmillään keskimäärin kolminkertainen verrattuna normaaliarvoihin noin 7 tunnin kuluttua annoksen ottamisesta, ja loppuvaiheen puoliintumisaika oli noin 89 tuntia. Näiden potilaiden turvallisuusprofiili oli samanlainen kuin väestössä yleensä.

Jakautuminen

Desloratadiini sitoutuu kohtalaisesti (83–87 %) plasman proteiineihin. Kliinisesti merkitsevää lääkeaineen kumuloitumista ei ole havaittu, kun desloratadiinia on annettu kerran päivässä (5–20 mg) 14 vuorokauden ajan.

Biotransformaatio

Vielä ei ole tunnistettu sitä entsyymiä, joka saa aikaan desloratadiinin metaboloitumisen. Siksi kaikkia joidenkin muiden lääkevalmisteiden samanaikaisesta käytöstä koituvia yhteisvaikutuksia ei voida sulkea pois. Desloratadiini ei salpaa CYP3A4-isoentsyymiä. *In vivo*- ja *in vitro* -tutkimukset ovat osoittaneet, että lääkeaine ei salpaa CYP2D6-isoentsyymiä ja ettei se ole P-glykoproteiinin substraatti tai estäjä.

Eliminaatio

Ateria (runsasti rasvaa ja energiaa sisältävä aamiainen) ei vaikuttanut desloratadiinin farmakokineetiikkaan kerta-annostutkimuksessa, jossa desloratadiiniannos oli 7,5 mg. Toisessa tutkimuksessa greippimehulla ei ollut vaikutusta desloratadiinin farmakokineetiikkaan.

Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta

Desloratadiinin farmakokineetiikkaa verrattiin munuaisten pitkäaikaista vajaatoimintaa sairastavilla ja terveillä koehenkilöillä yhdessä kerta-annostutkimuksessa ja yhdessä moniannostutkimuksessa. Kerta-annostutkimuksessa desloratadiinialtistus oli noin 2 kertaa suurempi lievää tai kohtalaista munuaisten pitkäaikaista vajaatoimintaa sairastavilla kuin terveillä koehenkilöillä ja noin 2,5 kertaa suurempi vaikea-asteista munuaisten pitkäaikaista vajaatoimintaa sairastavilla kuin terveillä koehenkilöillä. Moniannostutkimuksessa vakaa tila saavutettiin 11. päivän jälkeen. Terveisiin koehenkilöihin verrattuna desloratadiinialtistus oli noin 1,5-kertainen lievää tai kohtalaista munuaisten pitkäaikaista vajaatoimintaa sairastavilla ja noin 2,5-kertainen vaikea-asteista munuaisten pitkäaikaista vajaatoimintaa sairastavilla. Kummassakaan tutkimuksessa muutokset desloratadiini- ja 3-hydroksidesloratadiinialtistuksessa (AUC ja C_{max}) eivät olleet kliinisesti merkittäviä.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Desloratadiini on loratadiinin ensisijainen aktiivinen metaboliitti. Desloratadiinilla ja loratadiinilla tehdyt ei-kliniiset tutkimukset ovat osoittaneet, ettei aineiden toksisuusprofiilien välillä ole merkittäviä määrällisiä eikä laadullisia eroja, kun loratadiinialtistus vastaa desloratadiinialtistusta.

Desloratadiinin farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen toksisuutta, genotoksisuutta ja lisääntymistoksisuutta koskevien tavanomaisten tutkimusten ei-kliniiset tiedot eivät viittaa mihinkään erityiseen vaaraan ihmiselle käytettäessä. Desloratadiinilla ja loratadiinilla tehdyissä tutkimuksissa on todettu, etteivät ne ole karsinogeenisia aineita.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin:

Selluloosa, mikrokiteinen
Tärkkelys, esigelatinoitu (maissi)
Mannitoli
Talkki
Magnesiumstearaatti

Tabletin päällyste:

Hypromelloosi 6cP
Titaanidioksidi (E 171)
Makrogoli 6000
Indigokarmiinia lumiinilakka (E132)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot

OPA/Alumiini/PVC-Alumiini-läpipainopakkaukset.
Pakkaus koot: 1, 2, 3, 5, 7, 10, 14, 15, 20, 21, 30, 50, 70, 90 ja 100 tablettia.

HDPE-pullot, jotka sisältävät kuivausainetta ja jotka suljetaan polyetyleenikorkilla.
Pakkaus koot: 30 ja 100 tablettia.

Kaikkia pakkaus kokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

32142

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 18.6.2015
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 15.1.2020

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

1.9.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Flynise 5 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller 5 mg desloratadin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerade tabletter.

Runda, blå, bikonvexa och filmdragerade tabletter med en diameter på 6 mm och märkningen 'LT' på ena sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Flynise är avsett för vuxna och barn som fyllt minst 12 år för lindring av symtom i samband med:

- allergisk rinit (se avsnitt 5.1)
- urtikaria (se avsnitt 5.1)
-

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna och ungdomar som fyllt minst 12 år: Den rekommenderade dosen är en Flynise tablett en gång dagligen.

Vid intermittent allergisk rinit (närvaro av symtom i mindre än 4 dagar per vecka eller i mindre än 4 veckor) ska behandlingens längd bestämmas i enlighet med en bedömning av patientens sjukdomshistoria, och behandlingen kan avbrytas efter att symtomen har upphört för att sedan återupptas när de återkommer. Vid persisterande allergisk rinit (närvaro av symtom i 4 dagar eller mer per vecka och i mer än 4 veckor) kan kontinuerlig behandling rekommenderas till patienterna under de perioder då de exponeras för allergener.

Pediatrisk population

Erfarenheten av effekt av desloratadin från kliniska prövningar hos ungdomar mellan 12 och 17 år är knapphändig (se avsnitt 4.8 och 5.1).

Säkerhet och effekt för Flynise 5 mg filmdragerade tabletter för barn under 12 år har inte fastställts.

Administreringsätt

Oral användning

Dosen kan tas såväl med som utan mat.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen, mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1 eller mot loratadin.

4.4 Varningar och försiktighet

Försiktighet ska iakttas vid behandling med Flynise hos patienter med grav njurinsufficiens (se avsnitt 5.2).

Desloratadin ska ges med försiktighet till patienter med personlig eller familjär historia av krampanfall. Detta gäller särskilt yngre barn (se avsnitt 4.8), eftersom de är mer benägna att utveckla nya krampanfall i samband med en behandling med desloratadin. Läkaren kan överväga att avbryta behandlingen med desloratadin om patienten upplever ett krampanfall under behandlingen.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Några kliniskt betydelsefulla interaktioner har inte observerats i kliniska prövningar med desloratadintabletter i fall där erytromycin eller ketokonazol gavs samtidigt (se avsnitt 5.1).

Pediatrisk population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

I en klinisk farmakologistudie ökade inte de negativa effekterna av alkohol på prestationsförmågan då desloratadintabletter gavs tillsammans med alkohol (se avsnitt 5.1). Fall av alkoholintolerans och alkoholförgiftning har dock rapporterats vid användning efter marknadsintroduktionen. Därför rekommenderas försiktighet vid samtidigt intag med alkohol.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

En stor mängd data från gravida kvinnor (mer än 1 000 graviditeter) tyder inte på risk för missbildningstoxicitet och inte heller på foster/neonatal toxicitet av desloratadin. Direkta eller indirekta reproduktionstoxikologiska effekter har inte konstaterats i djurförsök (se avsnitt 5.3). Som försiktighetsåtgärd rekommenderas inte bruk av Flynise i samband med graviditet.

Amning

Desloratadin har identifierats hos ammade nyfödda/spädbarn till kvinnor som behandlats. Effekten av desloratadin på nyfödda/spädbarn är inte känd. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med Flynise med hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Det finns ingen information om eventuella effekter på fertiliteten hos varken män eller kvinnor.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

På basen av kliniska prövningar har Flynise ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patienterna bör informeras om att de flesta personer inte känner sig dåsiga. Eftersom det förekommer individuella skillnader i reaktionerna på läkemedel, bör patienterna

trots det rekommenderas att inte utföra aktiviteter som kräver skärpt uppmärksamhet, såsom att framföra fordon eller använda maskiner, innan de vet hur de reagerar på läkemedlet.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

I kliniska prövningar gällande en rad olika indikationer (inklusive allergisk rinit och kronisk idiopatisk urtikaria) och vid den rekommenderade dosen på 5 mg desloratadin dagligen, rapporterades biverkningar med desloratadin hos 3 % fler patienter än inom placebogruppen. Av de biverkningar som rapporterades mer än med placebo var trötthet (1,2 %), muntorrhet (0,8 %) och huvudvärk (0,6 %) vanligast.

Pediatrisk population

I en klinisk prövning med 578 ungdomar mellan 12 och 17 år var huvudvärk den vanligaste biverkningen, som förekom hos 5,9 % av de patienter som behandlats med desloratadin och hos 6,9 % av de patienter som fick placebo.

Tabell över biverkningar

De biverkningar som rapporterats i kliniska prövningar oftare än med placebo, och andra biverkningar som rapporterats efter marknadsintroduktionen, redovisas i nedanstående tabell. Frekvenserna definieras som mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystem	Frekvens	Biverkningar i samband med desloratadinbehandling
Metabolism och nutrition	Ingen känd frekvens	Ökad aptit
Psykiska störningar	Mycket sällsynt Ingen känd frekvens	Hallucinationer Avvikande beteende, aggressivitet, nedstämdhet
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga Mycket sällsynta	Huvudvärk Svindel, dåsighet, insomni, psykomotorisk hyperaktivitet, krampanfall
Ögon störningar	Ingen känd frekvens	Torra ögon
Hjärtat	Mycket sällsynta Ingen känd frekvens	Takykardi, palpitationer Förlängd QT-tid
Magtarmkanalen	Vanliga Mycket sällsynta	Muntorrhet Buksmärtor, illamående, kräkningar, dyspepsi, diarré
Lever och gallvägar	Mycket sällsynta Ingen känd frekvens	Förhöjda leverenzymvärden, förhöjt bilirubinvärde, hepatit Ikterus
Hud och subkutan vävnad	Ingen känd frekvens	Fotosensitivitet
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mycket sällsynta	Myalgi
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga Mycket sällsynta Ingen känd frekvens	Trötthet Överkänslighetsreaktioner (såsom anafylaxi, angioödem, dyspné, pruritus, hudutslag och urtikaria) Asteni
Undersökningar	Ingen känd frekvens	Viktökning

Pediatrisk population

Andra biverkningar som rapporterats hos pediatrika patienter efter marknadsintroduktionen av desloratadin omfattar förlängd QT-tid, arytmier, bradykardi, avvikande beteende och aggressivitet. Frekvensen för dessa är okänd.

En retrospektiv observationsstudie för att utvärdera säkerhet indikerade en ökad incidens av nydebuterade krampanfall hos patienter i åldern 0 till 19 år när de fick desloratadin jämfört med perioder utan desloratadin. Bland barn i åldern 0 - 4 år var den justerade absoluta ökningen 37,5 fall (95 % konfidensintervall: 10,5 - 64,5) per 100 000 personår med en bakgrundsfrekvens för nydebuterade krampanfall på 80,3 per 100 000 personår. Bland patienter i åldern 5 - 19 år var den justerade absoluta ökningen 11,3 fall (95 % konfidensintervall: 2,3 - 20,2) per 100 000 personår med en bakgrundsfrekvens på 36,4 per 100 000 personår (se avsnitt 4.4).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Den biverkningsprofil som setts i samband med överdosering efter marknadsintroduktionen liknar den som ses vid terapeutiska doser, men omfattningen av effekterna kan vara större.

Behandling

Vid överdosering ska gängse metoder för att avlägsna icke-absorberad aktiv substans övervägas. Symtomatisk och understödande behandling rekommenderas.

Desloratadin elimineras inte genom hemodialys. Det är inte känt om det elimineras genom peritoneal dialys.

Symtom

I en klinisk flerdosstudie med desloratadindoser på 45 mg (nio gånger den kliniska dosen) sågs inga kliniskt relevanta effekter.

Pediatrisk population

Den biverkningsprofil som setts i samband med överdoseringsfall efter marknadsintroduktionen liknar den som ses vid terapeutiska doser, men omfattningen av effekterna kan vara större.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: antihistaminer – H₁-antagonister
ATC-kod: R06AX27

Verkningsmekanism

Desloratadin är en icke-sederande, långtidsverkande histaminantagonist med selektiv perifer H₁-receptorantagonistaktivitet. Efter oral administrering blockerar desloratadin selektivt perifera histamin H₁-receptorer, eftersom substansen inte förmår passera över till det centrala nervsystemet.

Desloratadin har visat sig ha antiallergiska egenskaper i *in vitro*-studier. Dessa omfattar hämning av frisättning av proinflammatoriska cytokiner, såsom IL-4, IL-6, IL-8 och IL-13 från humana mastceller/basofiler, liksom en hämning av uttryck av adhesionsmolekylen P-selektin på endotelceller. Den kliniska betydelsen av dessa iakttagelser har ännu inte bekräftats.

Klinisk effekt och säkerhet

I en klinisk prövning med upprepad dosering, där upp till 20 mg desloratadin gavs dagligen i 14 dagar, sågs inga kliniskt betydelsefulla kardiovaskulära effekter. I en klinisk farmakologistudie, där desloratadin gavs i doser på 45 mg dagligen (nio gånger den kliniska dosen) i tio dagar, sågs ingen förlängning av QTc-intervallet.

Inga kliniskt relevanta förändringar av desloratadins plasmakoncentrationer observerades i interaktionsstudier med upprepad dosering av ketokonazol och erytromycin.

Desloratadin penetrerar med svårighet till det centrala nervsystemet. I kontrollerade kliniska prövningar vid den rekommenderade dosen på 5 mg dagligen förekom ingen ökad incidens av somnolens jämfört med placebo. När desloratadin gavs i en daglig dos på 7,5 mg påverkades inte den psykomotoriska prestationsförmågan i kliniska prövningar. I en singeldosstudie utförd på vuxna påverkade inte 5 mg desloratadin resultaten av standardtester för prestationsförmåga vid flygning, i vilka ingick uppgifter relaterade till flygning samt subjektiv sömnighet.

I kliniska farmakologistudier ökade inte samtidigt intag av alkohol den alkoholinducerade försämringen av prestationsförmågan eller sömnigheten. Inga signifikanta skillnader sågs i de psykomotoriska testresultaten mellan desloratadin- och placebogrupperna, oavsett om de givits ensamma eller tillsammans med alkohol.

Hos patienter med allergisk rinit har desloratadin konstaterats ge effektiv lindring av symtom såsom nysningar, rinnande och kliande näsa liksom kliande, rinnande och röda ögon och gomklåda. Desloratadin kontrollerade effektivt symtomen i 24 timmar.

Pediatrisk population

Effekten av tabletter med desloratadin har inte tydligt visats i prövningar på ungdomar mellan 12 och 17 år.

Förutom de vedertagna klassificeringarna av säsongsbunden och perenn rinit, kan allergisk rinit även klassificeras som intermittent allergisk rinit och persistent allergisk rinit beroende på symtomens varaktighet. Intermittent allergisk rinit definieras som närvaro av symtom i mindre än 4 dagar per vecka eller i mindre än 4 veckor. Persistent allergisk rinit definieras som närvaro av symtom i 4 dagar eller mer per vecka och i mer än 4 veckor.

På basen av en studie med ett livskvalitetsformulär lindrade desloratadin effektivt den totala bördan av säsongsbunden allergisk rinit. Den största förbättringen sågs beträffande förmågan att lösa praktiska problem och de begränsningar som allergisymtomen utgjort för dagliga aktiviteter.

Kronisk idiopatisk urtikaria studerades med hjälp av en klinisk modell för urtikariella tillstånd, eftersom den underliggande patofysiologin är likartad oavsett etiologi, och eftersom kroniska patienter lättare kan rekryteras prospektivt. Eftersom histaminfrisättning är en bakomliggande orsak vid alla

urtikariella sjukdomar, förväntas desloratadin ge effektiv symtomlindring också vid andra urtikariella tillstånd utöver kronisk idiopatisk urtikaria, såsom anges i kliniska riktlinjer.

I två placebokontrollerade sexveckorsstudier på patienter med kronisk idiopatisk urtikaria minskade desloratadin effektivt klåda och storleken på och antalet av nässelutslag redan vid under det första doseringsintervallet. I alla studier bibehölls effekten under det 24 timmar långa doseringsintervallet. Liksom i samband med andra prövningar med antihistaminer vid kronisk idiopatisk urtikaria, exkluderades de fåtal patienter som inte svarade på antihistaminer. Förbättring av pruritus med mer än 50 % sågs hos 55 % av de patienter som behandlades med desloratadin jämfört med 19 % av de patienter som behandlades med placebo. En behandling med desloratadin minskade också signifikant påverkan på sömnen och funktionerna under dagtid, mätt med en fyrpunktskala som användes för att utvärdera dessa variabler.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Plasmanivåer av desloratadin kan uppmätas inom 30 minuter efter dosering. Desloratadin absorberas effektivt, och maximal koncentration uppnås efter cirka 3 timmar. Halveringstiden i den terminala fasen är cirka 27 timmar. Graden av ackumulering av desloratadin överensstämde med dess halveringstid (cirka 27 timmar) och en dosering en gång dagligen. Biotillgängligheten för desloratadin var proportionell mot dosen inom intervallet 5–20 mg.

I en farmakokinetisk studie, i vilken demografiska patientdata var jämförbara med data i den allmänna populationen med säsongsbunden allergisk rinit, erhöll 4 % av individerna en högre koncentration av desloratadin än andra. Denna procentsiffra kan variera beroende på etnisk bakgrund. Den maximala koncentrationen av desloratadin var som mest i medeltal 3 gånger högre än genomsnittet efter cirka 7 timmar, och den terminala halveringstiden var cirka 89 timmar. Säkerhetsprofilen hos dessa individer var likartad som den hos befolkningen i snitt.

Distribution

Desloratadin binds måttligt (83 % - 87 %) till plasmaproteiner. Ingen kliniskt signifikant ackumulering av läkemedlet efter dosering av desloratadin (5 mg till 20 mg) en gång dagligen i 14 dagar, har observerats.

Metabolism

Det enzym som svarar för metabolismen av desloratadin har inte identifierats än och därför kan interaktioner med vissa andra läkemedel inte helt uteslutas. Desloratadin hämmar inte CYP3A4. Studier *in vivo* och *in vitro* har visat att läkemedlet inte hämmar CYP2D6, och att det inte heller är ett substrat för, eller en hämmare av, P-glykoprotein.

Eliminering

I en singeldosstudie med 7,5 mg desloratadin påverkades inte farmakokinetiken för desloratadin efter födointag (fettrik, kaloririk frukost). I en annan studie hade grapefruktjuice ingen effekt på farmakokinetiken för desloratadin.

Patienter med nedsatt njurfunktion

Farmakokinetiken för desloratadin hos patienter med kroniskt nedsatt njurfunktion har jämförts med den hos friska försökspersoner i en singeldosstudie och i en studie med upprepad dosering. I singeldosstudien var exponeringen för desloratadin cirka 2 gånger högre hos individer med mildt till måttligt nedsatt njurfunktion respektive cirka 2,5 gånger högre hos individer med allvarligt nedsatt njurfunktion, jämfört med den hos friska frivilliga försökspersoner. I studien med upprepad dosering uppnåddes steady state efter dag 11. I jämförelse mot friska individer, var exponeringen för desloratadin cirka 1,5 gånger högre hos individer med mildt till måttligt nedsatt njurfunktion, och cirka

2,5 gånger högre hos individer med allvarligt nedsatt njurfunktion. I båda studierna var förändringarna i exponeringen (AUC och C_{max}) för desloratadin och 3-hydroxydesloratadin inte kliniskt relevanta.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Desloratadin är den huvudsakliga aktiva metaboliten av loratadin. Prekliniska studier utförda med desloratadin och loratadin har visat att det inte föreligger några betydande kvalitativa eller kvantitativa skillnader i den toxikologiska profilen för desloratadin och loratadin vid jämförbara exponeringsnivåer för desloratadin.

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet och reproduktionseffekter visade inte några särskilda risker för människa. Avsaknad av karcinogenicitet har visats i studier som utförts med desloratadin och loratadin.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Mikrokristallin cellulosa
Pregelatiniserad stärkelse (majs)
Mannitol
Talk
Magnesiumstearat

Tablettdragering:

Hypromellos 6cP
Titandioxid (E171)
Makrogol 6000
Indigokarmin aluminiumlack (E132).

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blisterförpackningar av OPA/Aluminium/PVC-Aluminium.

Förpackningsstorlekar: 1, 2, 3, 5, 7, 10, 14, 15, 20, 21, 30, 50, 70, 90 och 100 tabletter.

Plastflaskor av HDPE som innehåller torkmedel och stängs med ett plastlock av polyeten.

Förpackningsstorlekar: 30 och 100 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

32142

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 18.6.2015

Datum för den senaste förnyelsen: 15.1.2020

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

1.9.2022