FASS

Clarityn®

Bayer

Tablett 10 mg

(Vit till benvit, oval tablett med skåra på en sida, slät på den andra sidan.)

Antihistamin H1-antagonist

Aktiv substans:

Loratadin

ATC-kod:

R06AX13

Läkemedel från Bayer omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 2019-05-29.

Indikationer

Clarityn tablett är avsedd för symtomatisk behandling av allergisk rinit och kronisk idiopatisk urtikaria.

Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll

Dosering

Dosering

Vuxna

En tablett en gång dagligen.

Pediatrisk population

Barn från 6 år med en kroppsvikt över 30 kg: en tablett en gång dagligen.

För dosering till barn yngre än 6 år eller med kroppsvikt 30 kg eller under finns det andra lämpligare beredningsformer.

Barn under 2 år:
Säkerhet och effekt med Clarityn har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Patienter med nedsatt leverfunktion
Patienter med allvarligt nedsatt leverfunktion ska ges en lägre initial dos eftersom de kan ha nedsatt clearance av loratadin. En initial dos på 10 mg varannan dag rekommenderas till vuxna och barn som väger över 30 kg.

Patienter med nedsatt njurfunktion
Ingen dosjustering krävs till patienter med njurinsufficiens.

Äldre
Ingen dosjustering behövs för äldre.

Administreringssätt
Oral användning. Tabletten kan tas utan hänsyn till måltid.

Varningar och försiktighet

Clarityn ska ges med försiktighet till patienter med allvarlig leverinsufficiens (se avsnitt Dosering).

Detta läkemedel innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta, ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Intag av Clarityn ska inte göras 48 timmar före hudtest eftersom antihistaminer kan förhindra eller minska annars positiva svar på hudreaktionstest.

Interaktioner

När Clarityn ges tillsammans med alkohol erhålls inga förstärkta effekter mätt med psykomotoriska beteendestudier.

Eventuell interaktion kan förekomma med alla kända inhibitorer av CYP3A4 eller CYP2D6 och leda till förhöjda nivåer av loratadin (se avsnitt Farmakokinetik), vilket kan orsaka ökade biverkningar.

Ökad plasmakoncentration av loratadin har rapporterats efter samtidigt intag av ketokonazol, erytromycin och cimetidin i kontrollerade studier, men utan kliniskt signifikanta förändringar (inklusive EKG).

Pediatrisk population
Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

Graviditet

En stor mängd data från gravida kvinnor (mer än 1 000 exponerade utfall) visar inte på missbildningar eller foster/neonatal toxicitet av loratadin.
Djurstudier visar inga direkta eller indirekta skadliga reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt Prekliniska uppgifter).
Som en försiktighetsåtgärd bör man undvika användning av Clarityn under graviditet.

Amning

Loratadin utsöndras i bröstmjölk. Därför rekommenderas inte användning av Clarityn under amning.

Fertilitet

Det finns inga fertilitetsdata för män och kvinnor.

Trafik

I kliniska studier som undersökte körförmågan har det inte setts någon försämring hos personer som fick loratadin. Clarityn har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner. Patienterna ska emellertid upplysas om att vissa personer i mycket sällsynta fall blir dåsiga, vilket kan påverka deras förmåga att framföra fordon eller använda maskiner.

Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

I kliniska prövningar på vuxna och ungdomar vid en rad indikationer omfattande allergisk rinit och kronisk idiopatisk urtikaria med den rekommenderade dosen 10 mg dagligen rapporterades biverkningar med loratadin hos 2 % fler patienter än hos dem som behandlades med placebo. De vanligaste biverkningarna som rapporterades utöver placebo var somnolens (1,2 %), huvudvärk (0,6 %), ökad aptit (0,5 %) och insomnia (0,1 %).

Tabell över biverkningar

Följande biverkningar som rapporterats efter marknadsföringen anges i tabellen nedan per organsystemklass. Frekvenserna definieras som mycket vanliga (>1/10), vanliga (≥1/100, <1/10), mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100), sällsynta (≥1/10 000, <1/1 000), mycket sällsynta (<1/10 000), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data. Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Organsystemklass	Frekvens	Biverkning
Immunsystemet	Mycket sällsynta	Överkänslighetsreaktioner (inklusive angioödem och anafylaxi)
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket sällsynta	Yrsel, konvulsion
Hjärtat	Mycket sällsynta	Takykardi, palpitationer
Magtarmkanalen	Mycket sällsynta	Illamående, muntorrhet, gastrit
Lever och gallvägar	Mycket sällsynta	Onormal leverfunktion
Hud och subkutan vävnad	Mycket sällsynta	Hudutslag, alopeci
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket sällsynta	Trötthet
Undersökningar	Ingen känd frekvens	Viktökning

Pediatrisk population

I kliniska prövningar på barn i åldrarna från 2 till och med 12 år var vanliga biverkningar som rapporterades utöver placebo huvudvärk (2,7 %), nervositet (2,3 %) och trötthet (1 %).

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 Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överdosering

Överdosering med loratadin ökade förekomsten av antikolinerga symtom. Somnolens, takykardi och huvudvärk har rapporterats i samband med överdoser.

I händelse av överdosering ska allmänna symtomatiska och understödjande åtgärder sättas in och upprätthållas så länge som krävs. Administrering av aktivt kol uppslammat i vatten kan prövas. Ventrikelsköljning kan övervägas. Loratadin elimineras inte genom hemodialys och det är inte känt om loratadin avlägsnas genom peritoneal dialys. Medicinsk övervakning av patienten ska fortsätta efter den akuta behandlingen.

Farmakodynamik

Verkningsmekanism

Loratadin, den aktiva substansen i Clarityn, är en tricyklisk antihistamin med selektiv, perifer H_1 -receptoraktivitet.

Farmakodynamisk effekt

Loratadin har inga kliniskt signifikanta sedativa eller antikolinerga egenskaper hos de flesta personer när det används i rekommenderad dos.

Under långtidsbehandling förekom inga kliniskt signifikanta förändringar av vitala tecken, laboratorietestvärden, kroppsundersökningar eller EKG.

Loratadin har ingen signifikant H_2-receptoraktivitet. Det hämmar inte noradrenalinupptag och har praktiskt taget ingen påverkan på hjärtfunktionen eller på pacemakeraktivitet.

Humana histamin provokationstester efter en singeldos på 10 mg visade att antihistamineffekterna ses inom 1-3 timmar, med ett maximum vid 8-12 timmar och varar i över 24 timmar. Det fanns ingen evidens för toleransutveckling av denna effekt efter 28 dagars behandling med loratadin.

Klinisk effekt och säkerhet

Över 10 000 försökspersoner (12 år och äldre) har behandlats med loratadin 10 mg tabletter i kontrollerade kliniska prövningar. Loratadin 10 mg tablett en gång dagligen var bättre än placebo och liknande klemastin i förbättring av nasala- och icke-nasala symtom av allergisk rinit. I dessa studier förekom somnolens mindre frekvent med loratadin än med klemastin och med ungefär samma frekvens som terfenadin och placebo.

Bland dessa försökspersoner (12 år och äldre) deltog 1 000 försökspersoner med kronisk idiopatisk urtikaria i placebokontrollerade studier. En daglig dos med 10 mg loratadin var bättre än placebo vid behandling av kronisk idiopatisk urtikaria visat i minskning av åtföljande klåda, hudrodnad och nässelutslag. I dessa studier var incidensen av somnolens med loratadin jämförbar med placebo.

Pediatrisk population
Cirka 200 barn (6 till 12 år) med säsongsbunden allergisk rinit fick doser av loratadin sirap upp till 10 mg en gång om dagen. I en annan studie fick 60 barn (2 till 5 år) 5 mg loratadin sirap en gång om dagen. Inga oväntade biverkningar observerades.

Den kliniska effekten var likvärdig den effekt som observerats hos vuxna.

Farmakokinetik

Absorption
Loratadin absorberas snabbt och väl. Samtidigt intag av föda kan fördröja absorptionen av loratadin något men utan att det påverkar den kliniska effekten. Biotillgänglighetsparametrar för loratadin och dess aktiva metabolit är proportionella mot dosen.

Distribution
Loratadin binds i hög grad (97 % till 99 %) till plasmaproteiner. Den aktiva metaboliten binds i måttlig grad (73 % till 76 %) till plasmaproteiner.

Hos friska individer är halveringstiden för distribution i plasma av loratadin och dess aktiva metabolit ungefär 1 respektive 2 timmar.

Metabolism
Efter oralt intag absorberas loratadin snabbt och väl och undergår en omfattande första passage-metabolism, huvudsakligen via CYP3A4 och CYP2D6. Huvudmetaboliten - desloratadin (DL) – är farmakologiskt aktiv och svarar för en stor del av den kliniska effekten. Loratadin och DL uppnår maximala plasmakoncentrationer (T_{max}) mellan 1–1,5 timmar respektive 1,5–3,7 timmar efter intag.

Eliminering
Omkring 40 % av dosen utsöndras i urinen och 42 % i feces under en 10-dagarsperiod och huvudsakligen i form av konjugerade metaboliter. Omkring 27 % av dosen utsöndras i urinen under de första 24 timmarna. Mindre än 1 % av den aktiva substansen utsöndras i oförändrad aktiv form som loratadin eller DL.

De genomsnittliga halveringstiderna för elimination hos friska vuxna individer var 8,4 timmar (variationsbredd 3 till 20 timmar) för loratadin och 28 timmar (variationsbredd 8,8 till 92 timmar) för den aktiva huvudmetaboliten.

Nedsatt njurfunktion
Hos patienter med kroniskt nedsatt njurfunktion ökade både AUC och maximala plasmanivåer (C_{max}) för loratadin och dess aktiva metabolit jämfört med AUC och maximala plasmanivåer (C_{max}) hos patienter med normal njurfunktion. De genomsnittliga halveringstiderna för elimination av loratadin och dess aktiva metabolit skiljde sig inte signifikant från den som sågs hos normala individer. Hemodialys påverkar inte farmakokinetiken för loratadin eller dess aktiva metabolit hos individer med kroniskt nedsatt njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion
Hos patienter med kronisk alkoholrelaterad leversjukdom var AUC och maximala plasmanivåer (C_{max}) av loratadin fördubblade medan den farmakokinetiska profilen för den aktiva metaboliten inte var signifikant förändrad jämfört med den hos patienter med normal leverfunktion. Halveringstiden för elimination av loratadin och dess aktiva metabolit var 24 timmar respektive 37 timmar och ökade med ökande grad av leversjukdom.

Äldre

Den farmakokinetiska profilen för loratadin och dess aktiva metabolit är jämförbar hos friska vuxna försökspersoner och friska äldre försökspersoner.

Prekliniska uppgifter

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa.

I reproduktionstoxikologiska studier sågs inga teratogena effekter. Förlängt värkarbete och nedsatt livsduglighet hos avkomman sågs emellertid hos råtta vid plasmanivåer (AUC) som var 10 gånger dem som uppnås med kliniska doser.

Innehåll

Varje tablett innehåller 10 mg loratadin.

Hjälpämnen: laktosmonohydrat, majsstärkelse, magnesiumstearat.

Hjälpämne(n) med känd effekt: Mängden laktosmonohydrat i en 10 mg loratadintablett är 71,3 mg.

Miljöpåverkan

Loratadin

Miljörisk: Användning av loratadin har bedömts medföra försumbar risk för miljöpåverkan.
Nedbrytning: Loratadin är potentiellt persistent.
Bioackumulering: Loratadin har låg potential att bioackumuleras.

Detaljerad miljöinformation

Environmental Risk Classification

Predicted Environmental Concentration (PEC)

PEC is calculated according to the following formula:

PEC (µg/L) = $(A*10^{9}*(100-R))/(365*P*V*D*100) = 1.5*10^{-6}*A(100-R)$

PEC = 0.051 µg/L

Where:

A = 339.9 kg (total sold amount API in Sweden year 2019, data from IQVIA).

R = 0 % removal rate (due to loss by adsorption to sludge particles, by volatilization, hydrolysis or biodegradation) = 0 if no data is available.

P = number of inhabitants in Sweden = $9 *10^{6}$

V (L/day) = volume of waste water per capita and day = 200 (ECHA default) (1)

D = factor for dilution of waste water by surface water flow = 10 (ECHA default) (1)

Predicted No Effect Concentration (PNEC)

Ecotoxicological studies

Algae (Pseudokirchneriella subcapitata)

NOEC /72h (growth rate) = 0.053 mg/L, LOEC /72h (growth rate) = 0.12 mg/L (guideline OECD 201) (2)

*Crustacean (*waterflea *Daphnia magna*):

Acute toxicity

EC50 /48 h (immobilization) = 3.1 mg/L NOEC /48h (immobilization) = 0.098 mg/L (guideline FDA TAD 4.08) (3)
EC50 /48 h (immobilization) = 0.83 mg/L NOEC /48h (immobilization) = 0.3 mg/L (guideline OECD 202) (4)
Chronic toxicity
NOEC /21d (reproduction) = 0.078 mg/L, LOEC /21d (reproduction) = 0.2 mg/L (guideline OECD 211) (5)
Fish
Acute toxicity (Bluegill sunfish *Lepomis macrochirus*)
LC50/96h = 0.38 mg/L (guideline OECD 203) (6)
Chronic toxicity (Fathead minnow *Pimephales promelas*)
NOEC /28d post-hatch (hatch, mortality, growth) = 0.084mg/L, LOEC /28d post-hatch (hatch, mortality, growth) = 0.17 mg/L (guideline OECD 210) (7)
Activated sludge microorganisms inhibition test
NOEC /3h ≥ 1000 mg/L, LOEC /3h > 1000 mg/L (guideline OECD 209) (8)
PNEC = 5.3 µg/L (Lowest chronic NOEC algae = 53 µg/L; AF 10)

Environmental risk classification (PEC/PNEC ratio)

PEC/PNEC ratio: 0.051/5.3 = 0.096, i.e. PEC/PNEC <0.1 which justifies the phrase *Use of loratadine has been considered to result in insignificant environmental risk*.

Degradation

Biotic degradation

Ready degradability: not readily biodegradable.

Simulation tests to assess the biodegradability of chemicals discharged in wastewater guideline OECD 314B, using C-14 labelled test material (9). Single test vessels were prepared for the biotic, abiotic and positive control definitive study by adding 500 mL of sludge inoculum (the activated sludge used as the inoculum for this study was obtained from a wastewater treatment plant dealing primarily with domestic sewage) directly into 500-mL amber bottles. The biotic inoculum was used for the test substance and positive control vessels and the sterilized sludge was used for the abiotic control vessel. Each test vessel was capped with a silicone stopper fitted with a glass tube inlet and a glass tube outlet for air exchange. The biotic and abiotic test vessels were dosed with [14C]loratadine test material at a target concentration of 0.50 mg/L. The biotic and abiotic test vessel received 0.270 mL of the 0.930 mg/mL [14C]loratadine radiolabeled stock solution.
The reference test vessel was dosed with [14C]sodium benzoate reference material at a target concentration of 1.0 mg/L. The reference test vessel received 0.045 mL of the 11.4 mg /mL[14C]sodium benzoate stock solution. Following dosing, the biotic, abiotic and reference test vessels were placed on separate aeration systems (approximately 50 cc/minute). The test vessels were mixed and aerated to sufficiently suspend the solids in the test solution and maintain dissolved oxygen above 2.0 mg O2/L. Test vessels were incubated in an environmental chamber at 22 ± 2 ºC in the dark within the environmental chamber. [14C]Loratadine concentrations decreased from the initial concentration of 0.501 mg/L to 0.191 mg/L on day 28. This represents a primary biodegradation value of 62.0%. in 28 days. The half-life (DT50) was calculated for the biotic sludge. The overall primary biodegradation half-life after 28 days in the biotic sludge was calculated to be 20.32 days. The overall elimination rate constant, ke, was 0.0341 $days^{-1}$.

A further test was conducted according to OECD 308 (aerobic aquatic-sediment transformation test) (10). C-14 labeled loratadine was added, at a concentration of approximately 0.5 mg/L, to sediment/water systems obtained from two aerobic sources and incubated at 20 ± 2 ºC in glass metabolism vessels for 101 days. Sampling intervals for the study were 0, 3, 14, 28, 56 and 102 days. The water and sediment extracts were radioassayed and analyzed by high performance liquid chromatography (HPLC) to determine the amount of [C-14]loratadine and degradates in the fractions. Sediment-bound residues were determined by

oxidative combustion analysis. The KOH and volatile organic traps were radioassayed directly by liquid scintillation counting. Evidence of primary biodegradation was observed for [C-14]loratadine in the aerobic water/sediment test samples. Several minor regions of radioactivity were observed in some of the chromatograms. In all cases, these peaks represented less than 10% radioactivity and were not considered further. Ultimate biodegradation was observed in the aerobic test systems. The half-life of [14C]loratadine in the water ranged from 13 to 20 days for the aerobic test systems. The half-life of [14C]loratadine in the total water/sediment test systems ranged from 217 to 301 days for the aerobic test systems.

Abiotic degradation

Hydrolysis:
Hydrolytically stable (test guideline FDA TAD 3.09) (11).

The biotic degradation half-life of 217 to 301 days justifies the phrase: *Loratadine is potentially persistent*, in accordance with the half-life criterion developed for the aquatic-sediment study OECD 308.

Bioaccumulation

Partitioning coefficient:
Log P_{OW} 2.38 (pH 5), 2.33 (pH 7), 2.0 (pH 9) (FDA TAD 3.02) (12)
The log Pow of 2.0 to 2.38 justifies the phrase: *Loratadine has a low potential for bioaccumulation.*

Loratadine is not PBT/vPvB.

Excretion (metabolism)

Loratadine is metabolized to the active molecule Desloratadin, excretion occurs mainly in the metabolized form (conjugated).

References

1. ECHA, European Chemicals Agency. 2008 Guidance on information requirements and chemical safety assessment. http://guidance.echa.europa.eu/docs/guidance_document/information_requirements_en.htm
2. Loratadine – 72-Hour Acute Toxicity Test with Freshwater Green Alga, Pseudokirchneriella subcapitata, following OECD Guideline 201., Springborn Smithers Study No. 359.6397, Merck & Company (2011)
3. SCH 29851-Acute toxicity to Daphnia magna under static conditions. Springborn study no. 1560.0592.6192.110, Schering-Plough, report no. P-5773 (1993)
4. SCH 29851-Acute toxicity to Daphnia magna. Huntingdon Life Science study no. ESN034/993311, Schering-Plough (2000)
5. Loratadine – Full Life-Cycle Toxicity Test with Water Fleas, Daphnia magna, Under Static-Renewal Conditions, Following OECD Guideline #211, Springborn Smithers Study No. 359.6398, Merck & Company (2011)
6. SCH 29851-Acute toxicity to Bluegill sunfish. Huntingdon Life Science study no. ESN034/993644, Schering-Plough (2000)
7. Loratadine – Early Life-Stage Toxicity Test with Fathead Minnow, Pimephales promelas, following OECD Guideline #210, Springborn Smithers Study No. 359.6399, Merck & Company (2011)
8. Loratadine – Activated Sludge Respiration Inhibition Test following OECD Guideline 209, Springborn Smithers Study No. 359.6400, Merck & Company (2011)
9. [14-C]Loratadine – Determination of the Biodegradability of a Test Substance in activated Sludge Based on OECD Method #209, Springborn Smithers Study No. 359.6391, Merck & Company (2011)

10. [14C]Loratadine – Aerobic Transformation in Aquatic Sediment Systems Following OECD Guideline 308. Springborn Smithers Study No. 359.6395, Merck & Company (2011)
11. SCH 29851-Determination of aqueous hydrolysis rate constant and half-life. Springborn study no. 1560.0192.6179.715, Schering-Plough (1993)
12. SCH 29851-Determination of the n-octanol/water partition coefficient , Springborn study no. 1560.0192.6178.705, Schering-Plough (1992)

Hållbarhet, förvaring och hantering

Inga särskilda förvaringsanvisningar.
Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Egenskaper hos läkemedelsformen

Brytskåran är inte till för att dela tabletten i lika stora doser utan bara för att underlätta nedsväljning.

Förpackningsinformation

Tablett 10 mg Vit till benvit, oval tablett med skåra på en sida, slät på den andra sidan.
10 styck blister, receptfri (fri prissättning), EF, Övriga förskrivare: sjuksköterska
30 tablett(er) blister, receptfri (fri prissättning), EF, Övriga förskrivare: sjuksköterska
14 styck blister, receptfri (fri prissättning), *tillhandahålls ej*