FASS

Loratadin Sandoz

M (℞) EF

Sandoz AS

Munsönderfallande tablett 10 mg

(Tillhandahålls ej) (Vit, rund, platt munsönderfallande tablett.)

Antihistaminer - H1-antagonist

Aktiv substans:

Loratadin

ATC-kod:

R06AX13

Läkemedel från Sandoz AS omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

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

Texten är baserad på produktresumé: 2021-03-24.

Indikationer

Loratadin Sandoz munsönderfallande 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 och barn över 12 år
10 mg en gång dagligen (en munsönderfallande tablett en gång dagligen).

Pediatrisk population
Barn mellan 2 och 12 år, med kroppsvikt över 30 kg: 10 mg en gång dagligen (en munsönderfallande tablett en gång dagligen).

Tablettstyrkan med 10 mg munsönderfallande tablett är inte lämplig till barn med kroppsvikt under 30 kg.

Effekt och säkerhet för loratadin för barn under 2 år har inte fastställts.

Nedsatt leverfunktion
Patienter med gravt nedsatt leverfunktion ska ges lägre en lägre startdos eftersom de kan ha nedsatt clearance av loratadin. En startdos på 10 mg varannan dag rekommenderas för vuxna och barn som väger över 30 kg.

Nedsatt njurfunktion
Inga dosjusteringar behövs till patienter med njurinsufficiens.

Äldre
Inga dosjusteringar behövs till äldre.

Administreringssätt

Loratadin Sandoz munsönderfallande tablett bör hanteras med försiktighet och endast med torra händer.

Loratadin Sandoz munsönderfallande tablett är avsedd för oral användning.

Tabletten ska placeras på tungan och sedan väntar man tills den har lösts upp helt och hållet. Vatten eller annan vätska behövs inte för att svälja tabletten.
Den munsönderfallande tabletten kan intas oberoende av måltid.

Varningar och försiktighet

Loratadin ska ges med försiktighet till patienter med svårt nedsatt leverfunktion (se avsnitt Dosering).

Loratadin Sandoz innehåller laktos, sorbitol, aspartam, natrium och sulfiter.

Detta läkemedel innehåller laktos och sorbitol. Patienter med följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte ta detta läkemedel: fruktosintolerans, galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos -galaktosmalabsorption.

Detta läkemedel innehåller aspartam. Aspartam är en fenylalaninkälla, vilket kan vara skadligt för personer med fenylketonuri.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per munsönderfallande tablett, d.v.s. är näst intill “natriumfritt”.

Detta läkemedel innehåller sulfiter som i sällsynta fall kan ge allvarliga överkänslighetsreaktioner och kramp i luftrören.

Loratadin bör sättas ut minst 48 timmar före pricktester eftersom antihistaminer kan förhindra eller minska annars positiva svar på hudreaktionstest.

Interaktioner

Vid samtidig administrering med alkohol har loratadin inga förstärkande effekter, mätt genom psykomotoriska beteendestudier.

Interaktioner kan förekomma med alla kända hämmare av CYP3A4 eller CYP2D6, varvid halten av loratadin kan stiga (se avsnitt Farmakokinetik), vilket kan orsaka ökat antal 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 graviditeter) tyder inte på risk för missbildningstoxicitet och inte heller på foster/neonatal toxicitet av loratadin.

Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt Prekliniska uppgifter). Som en försiktighetsåtgärd bör man undvika användning av loratadin under graviditet.

Amning

Loratadin utsöndras i bröstmjölk och därför rekommenderas inte användning av loratadin till ammande mödrar.

Fertilitet

Det finns inga tillgängliga data om manlig och kvinnlig fertilitet.

Trafik

I kliniska studier som utvärderade körförmåga inträffade inte någon nedsättning hos patienter som erhöll loratadin. Loratadin har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner. Patienterna bör emellertid informeras om att i mycket sällsynta fall kan vissa personer uppleva dåsighet, 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 biverkning arna 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.

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, krampanfall
Hjärtat	Mycket sällsynta	Takykardi, palpitation
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

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

Vid överdos ska allmänna symtomatiska och stödjande åtgärder sättas in och bibehållas så länge det behövs. Man kan pröva med administrering av aktivt kol uppslammat med vatten. Ventrikelsköljning kan övervägas. Loratadin elimineras inte genom hemodialys och det är inte känt om loratadin avlägsnas genom peritonealdialys. Medicinsk övervakning av patienten ska fortsätta efter den akuta behandlingen.

Farmakodynamik

Verkningsmekanism

Loratadin, det aktiva innehållsämnet, är en tricyklisk antihistamin med selektiv, perifer H1-receptoraktivitet.

Farmakodynamisk effekt

Hos flertalet personer saknar loratadin kliniskt signifikanta sedativa eller antikolinerga egenskaper och när det används i rekommenderad dos.

Under långtidsbehandling förekom inga kliniskt signifikanta förändringar i vitala tecken, laboratorietestvärden, fysiska undersökningar eller EKG.

Loratadin har ingen signifikant H2-receptoraktivitet. Det hämmar inte upptag av noradrenalin och har praktiskt taget ingen påverkan på hjärtfunktion eller på pacemakeraktivitet.

Humana histaminprovokationstester 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 1000 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.

Distribution

Loratadin binds i hög grad (97 % till 99 %) till plasmaproteiner. Den aktiva metaboliten desloratadin 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 oral administrering absorberas loratadin snabbt och väl och genomgår en omfattande förstapassagemetabolism, främst 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}) 1-1,5 timmar respektive 1,5-3,7 timmar efter intag.

Eliminering

Den genomsnittliga halveringstiden för elimination hos friska vuxna personer var 8,4 timmar (mellan 3 och 20 timmar) för loratadin och 28 timmar (mellan 8,8 och 92 timmar) för huvudmetaboliten.

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

Linjäritet

Biotillgänglighetsparametrar för loratadin och dess aktiva metabolit är proportionella mot dosen.

Äldre

Den farmakokinetiska profilen för loratadin och dess metabolit är jämförbar mellan friska vuxna frivilliga och friska äldre frivilliga.

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}) för patienter med normal njurfunktion. Den genomsnittliga halveringstiden för elimination av loratadin och dess aktiva metabolit skiljde sig inte signifikant från den som observerades hos normala personer. Hemodialys påverkar inte farmakokinetiken för loratadin eller dess aktiva metabolit hos personer 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.

Prekliniska uppgifter

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

I reproduktionstoxikologiska studier observerades inte några teratogena effekter. Förlängd partus och minskad överlevnad hos avkomman hos råttor inträffade vid plasmanivåer (AUC) som var 10 gånger högre än de som uppnås med kliniska doser.

Inga tecken på slemhinneirritation observerades efter daglig administration av upp till 12 tabletter (120 mg) innehållande oralt frystorkat pulverpreparat i hamsterns kindpåse i 5 dygn.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

En munsönderfallande tablett innehåller 10 mg loratadin.

Hjälpämnen med känd effekt

En munsönderfallande tablett innehåller 0,5 mg aspartam (E951), 15 mg laktos, upp till 7 mg sorbitol (E420) och upp till 10 ppm sulfiter.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt Innehåll.

Förteckning över hjälpämnen

Apelsinsmaksättning (innehåller sulfiter)
Aspartam (E951)
Citronsyra, vattenfri (E330)
Kiseldioxid, kolloidal vattenfri (E551)
Majsstärkelse, torkad
Laktos, vattenfri
Magnesiumstearat (E470b)
Kroskarmellosnatrium (E468)
Mannitol (E421)
Sorbitol (E420)
Krospovidon
Kiseldioxid, kolloidal, hydratiserad (E551)
Polysorbat 80 (E433)
Povidon (E1201)
Mikrokristallin cellulosa (E460)

Blandbarhet

Ej relevant.

Miljöpåverkan

Miljöinformationen för loratadin är framtagen av företaget Bayer för Clarityn®

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/informa
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

Hållbarhet

3 år

Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Förpackningsinformation

Munsönderfallande tablett 10 mg Vit, rund, platt munsönderfallande tablett.
10 x 1 styck blister, receptfri (fri prissättning), *tillhandahålls ej*
30 x 1 styck blister (fri prissättning), *tillhandahålls ej*
30 x 1 styck blister, receptfri (fri prissättning), *tillhandahålls ej*
100 x 1 styck blister (fri prissättning), *tillhandahålls ej*