

## Aerius

M R F

### MSD

Oral lösning 0,5 mg/ml  
(Oral lösning)

Antihistamin - H1-antagonist

### Aktiv substans:

Desloratadin

### ATC-kod:

R06AX27

Läkemedel från MSD omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:

**Aerius®** filmdragerad tablett 5 mg;

**Aerius** munsönderfallande tablett 2,5 mg och 5 mg; oral lösning 0,5 mg/ml

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

*Texten är baserad på produktresumé: 12/2020*

## Indikationer

*Filmdragerade tabletter 5 mg och munsönderfallande tabletter 5 mg:*

Aerius är avsett för vuxna och ungdomar 12 år och äldre för lindring av symtom i samband med :

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

#### *Munsönderfallande tablett 2,5 mg:*

Aerius är avsett för vuxna och ungdomar 12 år och äldre och barn 6 - 11 år för lindring av symtom i samband med:

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

#### *Oral lösning 0,5 mg/ml:*

Aerius är avsett för vuxna, ungdomar och barn över 1 år för lindring av symtom i samband med:

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

## **Kontraindikationer**

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

## **Dosering**

### **Dosering**

#### ***5 mg filmdragerade tablett***

*Vuxna och ungdomar (12 år och äldre) :* Rekommenderad dos av Aerius är en tablett en gång dagligen.

Intermittent allergisk rinit (närvaro av symtom i mindre än 4 dagar per vecka eller i mindre än 4 veckor) ska behandlas i enlighet med bedömningen av patientens sjukdomshistoria och behandlingen kan avbrytas efter att symtom har upphört och 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 de exponeras för allergen.

### *Pediatriisk population*

Det finns begränsad erfarenhet av effekten av desloratadin från kliniska prövningar hos ungdomar mellan 12 och 17 år (se avsnitt Biverkningar och Farmakodynamik).

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

### ***2,5 mg och 5 mg munsönderfallande tabletter***

*Vuxna och ungdomar (12 år och äldre):* Rekommenderad dos av Aeries är två 2,5 mg munsönderfallande tabletter alternativt en 5 mg munsönderfallande tablett placerad i munnen en gång dagligen.

Intermittent allergisk rinit (närvaro av symtom i mindre än 4 dagar per vecka eller i mindre än 4 veckor) ska behandlas i enlighet med bedömningen av patientens sjukdomshistoria och behandlingen kan avbrytas efter att symtom har upphört och 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 de exponeras för allergen.

### *Pediatriisk population*

Barn från 6 till och med 11 år: rekommenderad dos av Aerius är en 2,5 mg munsönderfallande tablett placerad i munnen en gång dagligen.

Säkerhet och effekt för Aerius 2,5 mg munsönderfallande tablett för barn under 6 år har inte fastställts.

Det finns begränsad erfarenhet av effekten av desloratadin från kliniska prövningar hos barn mellan 6 och 11 år (se avsnitt Farmakokinetik).

Det finns begränsad erfarenhet av effekten av desloratadin från kliniska prövningar hos ungdomar mellan 12 och 17 år (se avsnitt Biverkningar och Farmakodynamik).

*Pediatriisk population 5 mg munsönderfallande tablett*: Säkerhet och effekt för Aerius 5 mg munsönderfallande tablett för barn under 12 år har inte fastställts.

### ***0,5 mg/ml oral lösning***

*Vuxna och ungdomar (12 år och äldre)*: Rekommenderad dos av Aerius är 10 ml (5 mg) oral lösning en gång dagligen.

### *Pediatriisk population*

Förskrivaren ska vara medveten om att de flesta fall av rinit under 2 års ålder har infektiöst ursprung (se avsnitt Varningar och försiktighet) och att det saknas data som stöder behandling av infektiös rinit med Aerius.

Barn från 1 till och med 5 år: 2,5 ml (1,25 mg) Aerius oral lösning en gång dagligen.

Barn från 6 till och med 11 år: 5 ml (2,5 mg) Aerius oral lösning en gång dagligen.

Säkerhet och effekt för Aerius 0,5 mg/ml oral lösning för barn under 1 år har inte fastställts.

Det finns begränsad erfarenhet av effekten av desloratadin från kliniska prövningar hos barn mellan 1 och 11 år och ungdomar mellan 12 och 17 år (se avsnitt Biverkningar och Farmakodynamik).

Intermittent allergisk rinit (närvaro av symtom i mindre än 4 dagar per vecka eller i mindre än 4 veckor) ska behandlas i enlighet med bedömningen av patientens sjukdomshistoria och behandlingen kan avbrytas efter att symtom har upphört och 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 de exponeras för allergen.

### **Administreringssätt**

*0,5 mg/ml oral lösning & 5 mg filmdragerade tabletter:* Oral användning. Dosen kan tas med eller utan mat.

*Munsönderfallande tabletter:* Oral användning. Dosen kan tas med eller utan mat.

Öppna blistern omedelbart före intag genom att försiktigt dra i fliken och ta ut den munsönderfallande tabletten utan att krossa den. Den munsönderfallande tabletten läggs i munnen, där den löses upp omedelbart. Vatten eller annan vätska behövs inte för att svälja tabletten. Tabletten ska tas omedelbart efter att blistern har öppnats.

## **Varningar och försiktighet**

Vid allvarligt nedsatt njurfunktion ska Aerius användas med försiktighet (se avsnitt Farmakokinetik).

Desloratadin ska administreras med försiktighet hos patienter med medicinsk eller familjär historia av krampanfall, främst hos yngre barn (se avsnitt Biverkningar), eftersom de är mer benägna att utveckla nya krampanfall vid behandling med desloratadin. Hälso- och sjukvårdspersonal kan överväga att avbryta desloratadin hos patienter som upplever ett krampanfall under behandling.

### *5 mg filmdragerade tabletter:*

Patienter med sällsynta ärftliga tillstånd med galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption ska inte använda detta läkemedel.

### *2,5 mg och 5 mg munsönderfallande tabletter:*

Produkten innehåller fenylalanin 1,4 mg/2,5 mg respektive 2,9 mg/5 mg Aerius munsönderfallande tablett. Fenylalanin kan vara skadligt för personer med fenylketonuri.

*0,5 mg/ml oral lösning:*

Aerius oral lösning innehåller sorbitol; patienter med sällsynta ärftliga problem med fruktosintolerans, glukos-galaktosmalabsorption eller sukras-isomaltasinsufficiens ska därför inte ta detta läkemedel.

### **Pediatrik population**

Hos barn under 2 år är diagnosen allergisk rinit speciellt svår att skilja från andra former av rinit. Frånvaro av övre luftvägsinfektion eller strukturella abnormiteter såväl som patienthistoria, fysisk undersökning och lämpliga laboratorie- och hudtester ska övervägas.

Ca 6 % av vuxna och barn 2 till 11 år är fenotypiskt långsamma metaboliserare av desloratadin och uppvisar en hög exponering (se avsnitt Farmakokinetik). Säkerheten av desloratadin hos barn 2 till 11 år med långsam metabolism är samma som hos barn med normal metabolism. Effekten av desloratadin hos barn < 2 år med långsam metabolism har inte studerats.

### **Interaktioner**

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

### **Pediatrik population**

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

I en klinisk farmakologistudie ökade inte de negativa effekterna av alkohol på prestationsförmågan då Aerius tabletter gavs tillsammans med alkohol (se avsnitt Farmakodynamik). Dock, har

fall av alkoholintolerans och alkoholförgiftning rapporterats vid användning efter marknadsintroduktionen. Därför rekommenderas försiktighet vid samtidigt intag med alkohol.

## **Graviditet**

Kategori A.

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

## **Amning**

Grupp IVb.

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 Aerius efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

## **Fertilitet**

Det finns inga fertilitetsdata för män och kvinnor.

## **Trafik**

Aerius har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner baserat på kliniska prövningar. Patienterna bör informeras om att de flesta personer inte känner sig dåsiga. Eftersom det förekommer individuella skillnader i reaktion för alla läkemedel, bör patienterna trots det rekommenderas att inte utföra aktiviteter som kräver skärpt



uppmärksamhet, såsom att framföra fordon eller använda maskiner, tills de vet hur de reagerar på läkemedlet.

## **Biverkningar**

### **Sammanfattning av säkerhetsprofilen**

I kliniska prövningar som omfattade vuxna och ungdomar, vid en rad olika indikationer inklusive allergisk rinit och kronisk idiopatisk urtikaria vid den rekommenderade dosen 5 mg dagligen, rapporterades biverkningar med Aeries tabletter hos 3 % fler patienter än vid placebobehandling. Av de biverkningar som rapporterats utöver placebo var trötthet (1,2 %), muntorrhet (0,8 %) och huvudvärk (0,6 %) vanligast.

#### *2,5 mg munsönderfallande tabletter:*

I kliniska prövningar gavs desloratadin i beredningsformen sirap till barn. Den sammanlagda förekomsten av biverkningar var lika i grupperna med desloratadin sirap och placebo och skiljde sig inte signifikant från den säkerhetsprofil som setts hos vuxna.

### **Pediatrik population**

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

#### *0,5 mg/ml oral lösning:*

I kliniska studier på barn gavs desloratadin som beredningsformen sirap till totalt 246 barn i åldrarna 6 månader till 11 år. Den sammanlagda förekomsten av biverkningar hos barn 2 till 11 år var lika i grupperna med desloratadin och placebo. Hos spädbarn och mindre barn 6 till 23 månader var de mest frekvent rapporterade

biverkningarna utöver placebo diarré (3,7 %), feber (2,3 %) och sömnlöshet (2,3 %). I en ytterligare studie sågs inga biverkningar hos patienter mellan 6 och 11 år efter en enstaka 2,5 mg dos desloratadin oral lösning.

### Tabell över biverkningar

Frekvensen av biverkningar från kliniska prövningar som rapporterats utöver 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).

Organsystemklass	Frekvens	Biverkningar observerade med Aerius
Metabolism och nutrition	Ingen känd frekvens	Ökad aptit
Psykiska störningar	Mycket sällsynta	Hallucinationer
	Ingen känd frekvens	Avvikande beteende, aggression
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Huvudvärk
	Vanliga (barn under 2 år)	Insomnia
	Mycket sällsynta	Yrsel, somnolens, insomnia,

		psykomotorisk hyperaktivitet, kramper
<b>Hjärtat</b>	Mycket sällsynta  Ingen känd frekvens	Takykardi, palpitationer  QT-förlängning
<b>Magtarmkanalen</b>	Vanliga  Vanliga (barn under 2 år)  Mycket sällsynta	Muntorrhet  Diarré  Buksmärtor, illamående, kräkningar, dyspepsi, diarré
<b>Lever och gallvägar</b>	Mycket sällsynta  Ingen känd frekvens	Förhöjda leverenzymmer, förhöjt bilirubin, hepatit  Ikterus
<b>Hud och subkutan vävnad</b>	Ingen känd frekvens	Fotosensitivitet
<b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b>	Mycket sällsynta	Myalgi
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</b>	Vanliga  Vanliga (barn under 2 år)	Trötthet  Feber

	Mycket sällsynta  Ingen känd frekvens	Överkänslighetsreaktioner (såsom anafylaxi, angioödem, dyspné, pruritus, hudutslag och urtikaria)  Asteni
<b>Undersökningar</b>	Ingen känd frekvens	Viktökning

### *Pediatriisk population*

Andra biverkningar rapporterade efter marknadsintroduktionen hos pediatriiska patienter med ingen känd frekvens omfattar QT-förlängning, arytm, bradykardi, avvikande beteende och aggression.

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

### *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, [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se). Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

## **Överdoser**

Biverkningsprofilen i samband med överdosering, som setts 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 oabsorberad aktiv substans övervägas. Symtomatisk och understödande behandling rekommenderas.

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

## **Symtom**

Baserat på en klinisk flerdosstudie, i vilken 45 mg desloratadin gavs (nio gånger den kliniska dosen), sågs inga kliniskt relevanta effekter.

## **Pediatrik population**

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

## **Farmakodynamik**

### **Verkningsmekanism**

Desloratadin är en icke-sederande, långtidsverkande histaminantagonist med selektiv perifer  $H_1$ -receptorantagonistaktivitet. Efter oral administrering blockerar desloratadin selektivt perifera histamin  $H_1$ -receptorer då substansen hindras att gå över till 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 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 till vuxna och ungdomar, där upp till 20 mg desloratadin gavs dagligen i 14 dagar, sågs inga kliniskt betydelsefulla kardiovaskulära effekter. I en klinisk prövning, där desloratadin gavs i en dos 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 det centrala nervsystemet. Vid den rekommenderade dosen 5 mg dagligen förekom ingen ökad incidens av somnolens jämfört med placebo. När Aerius gavs i en daglig dos på 7,5 mg påverkades inte den psykomotoriska funktionen 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 ökningen av sömnigheten. Inga signifikanta skillnader fanns i de psykomotoriska testresultaten mellan desloratadin- och placebogrupperna, oavsett om de givits ensamma eller tillsammans med alkohol.

Hos patienter med allergisk rinit lindrade Aerius effektivt symtom såsom nysningar, rinnande och kliande näsa liksom kliande, rinnande och röda ögon och gomklåda. Aerius kontrollerade effektivt symtomen i 24 timmar.

Förutom de vedertagna klassificeringarna av säsong- och helårsrinit, kan allergisk rinit även klassificeras som intermittent allergisk rinit och persisterande 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. Persisterande allergisk rinit definieras som närvaro av symtom i 4 dagar eller mer per vecka och i mer än 4 veckor.

Aerius tabletter lindrade effektivt symtomen från säsongsbunden allergisk rinit, vilket framkommer av den totala skattningen i ett

livskvalitetsformulär vid rinokonjunktivit. Den största förbättringen såg man beträffande "praktiska problem" och "dagliga aktiviteter" som begränsats av symtom.

Kronisk idiopatisk urtikaria studerades som 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 vid andra urtikariella tillstånd, utöver kronisk idiopatisk urtikaria, såsom anges i kliniska riktlinjer.

I två placebokontrollerade sexveckorsstudier på patienter med kronisk idiopatisk urtikaria minskade Aerius effektivt klåda och storleken på och antalet nässelutslag vid slutet av det första doseringsintervallet. I alla studier bibehölls effekterna under det 24 timmar långa doseringsintervallet. Som i 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. Behandling med Aerius minskade också signifikant påverkan på sömnen och funktionerna under dagtid, mätt med en fyrapunktskala som användes för att utvärdera dessa variabler.

*Munsönderfallande tabletter 2,5 och 5 mg:*

Aerius munsönderfallande tabletter tolererades väl i en flerdosstudie.



Vid den rekommenderade dosen visade sig Aerius 5 mg munsönderfallande tablett bioekvivalent med den konventionella tablettberedningsformen av desloratadin, Aerius 5 mg tablett. Därför förväntas effekten av Aerius munsönderfallande tabletter vara densamma som med Aerius tabletter.

### **Pediatrik population**

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

#### *0,5 mg/ml oral lösning:*

Effekten av Aerius oral lösning har inte undersökts i särskilda studier på barn. Säkerheten hos desloratadin i beredningsformen sirap, som innehåller samma koncentration av desloratadin som Aerius oral lösning, har emellertid visats i tre barnstudier. Barn i åldern 1-11 år för vilka antihistaminbehandling ansågs lämplig erhöll en daglig desloratadindos på 1,25 mg (1 till och med 5 år) eller 2,5 mg (6 till och med 11 år). Behandlingen tolererades väl vilket visades med hjälp av kliniska laborietester, vitala tecken och EKG-intervalldata inklusive QTc. När desloratadin gavs i rekommenderad dos var plasmakoncentrationerna (se avsnitt Farmakokinetik) jämförbara i pediatrika och vuxna populationer. Eftersom förloppet för allergisk rinit/kronisk idiopatisk urtikaria och desloratadins profil är snarlika hos vuxna och barn kan därför effektdata för desloratadin extrapoleras till den pediatrika populationen.

Effekten av Aerius sirap har inte undersökts i prövningar på barn yngre än 12 år.

## **Farmakokinetik**

### **Absorption**

Plasmanivåer av desloratadin kan uppmätas inom 30 minuter efter dosering. Desloratadin absorberas väl 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 om en gång dagligen. Biotillgängligheten för desloratadin var proportionell mot dosen i intervallet 5 mg till 20 mg.

I en farmakokinetisk studie i vilken demografiska patientdata var jämförbara med data i den allmänna säsongsbundna allergiska rinit-populationen erhöll 4 % av individerna högre koncentration desloratadin. Denna procentsiffra kan variera beroende på etnisk bakgrund. Maximal koncentration av desloratadin var cirka 3 gånger högre efter cirka 7 timmar med en halveringstid i den terminala fasen på cirka 89 timmar. Säkerhetsprofilen hos dessa individer skiljde sig inte från den hos den allmänna befolkningen.

I en serie farmakokinetiska och kliniska studier uppnådde 6 % av individerna högre koncentration av desloratadin. Prevalensen av denna fenotyp med långsam metabolisering var jämförbar för vuxna (6 %) och barn 2 till 11 år (6 %) och högre för svarta (18 % vuxna, 16 % barn) än för kaukasier (2 % vuxna, 3 % barn) i båda populationerna, dock skiljde sig inte säkerhetsprofilen hos dessa individer från den hos den allmänna populationen.

I en farmakokinetisk flerdosstudie med tabletten, genomförd på friska vuxna individer, fann man att fyra individer hade långsam metabolisering av desloratadin. Dessa individers  $C_{\max}$ -koncentration var ungefär 3 gånger högre efter cirka 7 timmar med en halveringstid i den terminala fasen på cirka 89 timmar.

Jämförbara farmakokinetiska parametrar observerades i en flerdos farmakokinetisk studie utförd med sirapen hos barn 2 till 11 år med långsam metabolism som diagnostiserats med allergisk rinit. Exponeringen (AUC) av desloratadin var ungefär 6 gånger högre och  $C_{\max}$  ungefär 3 till 4 gånger högre vid 3-6 timmar med en halveringstid i den terminala fasen av cirka 120 timmar. Exponeringen var densamma hos vuxna respektive barn med långsam metabolism när de behandlades med doser i enlighet med deras ålder. Den sammanlagda säkerhetsprofilen hos dessa individer skiljde sig inte från den allmänna populationen. Effekten av desloratadin hos barn < 2 år med långsam metabolism har inte studerats.

I separata singeldosstudier vid rekommenderade doser hade pediatrika patienter AUC och  $C_{\max}$ -värden för desloratadin jämförbara med de hos vuxna som erhöll 5 mg desloratadin sirap.

## **Distribution**

Desloratadin binds måttligt (83 % - 87 %) till plasmaproteiner. Det saknas bevis för kliniskt signifikant ackumulering av läkemedlet efter dosering en gång dagligen av desloratadin (5 mg till 20 mg) i 14 dagar till vuxna och ungdomar.

## **Metabolism**

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

I en cross-over singeldosstudie med desloratadin befanns tableterna och sirapen bioekvivalenta.

#### *0,5 mg/ml oral lösning:*

Eftersom Aerius oral lösning innehåller samma koncentration av desloratadin krävdes ingen bioekvivalensstudie och den förväntas vara ekvivalent med sirap och tabletter.

#### *Munsönderfallande tabletter 2,5 mg:*

Aerius 2,5 mg tabletter har inte undersökts hos barn, i doseringsstudierna på barn fanns emellertid farmakokinetiska data för Aerius munsönderfallande tabletter som stödjer användningen av dosen 2,5 mg hos barn från 6 till och med 11 år.

### **Eliminering**

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

Födointag förlänger  $T_{\max}$  för desloratadin från 2,5 till 4 timmar och  $T_{\max}$  för 3-OH-desloratadin från 4 till 6 timmar. I en separat studie hade grapefruktjuice ingen effekt på fördelningen av desloratadin. Vatten påverkade inte biotillgängligheten av Aerius munsönderfallande tabletter.

### **Patienter med nedsatt njurfunktion**

Farmakokinetiken för desloratadin hos patienter med kronisk nedsatt njurfunktion jämfördes med den hos friska försökspersoner i en singeldosstudie och en studie med upprepad dosering. I singeldosstudien var exponeringen av desloratadin cirka 2 gånger

högre hos individer med mild till måttlig nedsatt njurfunktion respektive cirka 2,5 gånger högre hos individer med allvarligt nedsatt njurfunktion, jämfört med den hos friska individer. I studien med upprepad dosering, uppnåddes steady state efter dag 11. Hos friska individer var exponeringen för desloratadin cirka 1,5 gånger högre hos individer med mild till måttlig nedsatt njurfunktion och cirka 2,5 gånger högre hos individer med allvarligt nedsatt njurfunktion. I båda studierna var förändringar i exponering (AUC och  $C_{\max}$ ) av desloratadin och 3-hydroxydesloratadin inte kliniskt relevant.

## **Prekliniska uppgifter**

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

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet, reproduktionseffekter och effekter på utveckling visade inte några särskilda risker för människa. Den samlade analysen av prekliniska och kliniska irritationsstudier med den munsönderfallande tabletten tyder på att denna beredningsform sannolikt inte innebär någon risk för lokal irritation vid klinisk användning. Avsaknad av karcinogenicitet har visats i studier som utförts med desloratadin och loratadin.

## **Innehåll**

*1 filmdragerad 5 mg tablett innehåller:*

5 mg desloratadin, kalciumvätefosfatdihydrat, mikrokristallin cellulosa, majsstärkelse, talk, laktosmonohydrat, hypromellos, titandioxid, makrogol 400, indigotin (E132), karnaubavax, vitt vax.

*1 munsönderfallande tablett innehåller:*

2,5 mg eller 5 mg desloratadin, mikrokristallin cellulosa, pregelatiniserad stärkelse, natriumstärkelseglykolat, magnesiumstearat, butyl-metakrylatsampolymer, krospovidon, natriumvätekarbonat, citronsyra, kolloidal kiseldioxid, järnoxid, mannitol, aspartam (E951), smakämne Tutti-Frutti.

*1 ml oral lösning innehåller:*

0,5 mg desloratadin (0,5 mg/ml), sorbitol, propylenglykol, sukralos E 955, hypromellos 2910, natriumcitratdihydrat, naturliga och artificiella smakämnen (bubbelgum), vattenfri citronsyra, dinatriumedetat, renat vatten.

## **Blandbarhet**

Ej relevant.

## **Miljöpåverkan**

### *Desloratadin*

Miljörisk: Användning av desloratadin har bedömts medföra försumbar risk för miljöpåverkan.

Nedbrytning: Desloratadin är potentiellt persistent.

Bioackumulering: Desloratadin har låg potential att bioackumuleras.

## **Detaljerad miljöinformation**

## Detailed background information

### Environmental Risk Classification

#### Predicted Environmental Concentration (PEC)

PEC is calculated according to the following formula:

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

$$\text{PEC} = 0.049 \mu\text{g/L}$$

Where:

A = 329 kg (total sold amount API in Sweden year 2016, data from QuintilesIMS).

R = 0 % removal rate (worst case assumption)

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

V (L/day) = volume of wastewater per capita and day = 200 (ECHA default) (Ref. I)

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

#### Predicted No Effect Concentration (PNEC)

#### Ecotoxicological studies

Crustacean, water flea (*Daphnia magna*):

Acute toxicity

EC<sub>50</sub> 48h = 9600 μg/L (endpoint: immobilization; FDA 4.08) (Ref. II)

Chronic toxicity

NOEC 21d = 480 μg/L (endpoint: mean total length; OECD 211) (Ref. III)

Bluegill Sunfish (*Lepomis macrochirus*):

Acute toxicity

LC<sub>50</sub> 96h = 9200 µg/L (endpoint: mortality; FDA 4.11) (Ref. IV)

Fathead minnow (*Pimephales promelas*)

Chronic Toxicity

NOEC 21d = 480 µg/L (endpoints: reproduction and growth; OECD 211) (Ref V)

Green Algae (*Pseudokirchneriella subcapitata*):

Acute toxicity

LC<sub>50</sub> 72h = 1600 µg/L (endpoint: growth; OECD 201) (Ref. VI)

Chronic Toxicity

NOEC = 360 µg/L (endpoint: growth; OECD 201) (Ref. VI)

PNEC = 36 µg/L (360 µg/L / 10 based on the most sensitive chronic NOEC for the green algae and an assessment factor (AF) of 10)

### **Environmental Risk Classification (PEC/PNEC ratio)**

PEC/PNEC = 0.049/36 = 1.4x10<sup>-3</sup>, i.e. PEC/PNEC ≤ 0.1 which justifies the phrase "Use of desloratadine has been considered to result in insignificant environmental risk."

### **Degradation**

#### **Biotic degradation**

*Degradability:*



The degradability of desloratadine was determined using the carbon dioxide evolution method (FDA 3.11). Flasks of 0.098 mg/mL of desloratadine were incubated aerobically in the dark for a period of 28 days. The day 28 mean cumulative  $^{14}\text{C}\text{O}_2$  evolved from aqueous media dosed with  $^{14}\text{C}$ -desloratadine was 0.0% of the initial  $^{14}\text{C}$ -desloratadine applied and the mean cumulative  $^{14}\text{C}$ -volatile organic products evolved from the aqueous media dosed with  $^{14}\text{C}$ -desloratadine was also 0.0% of the initial  $^{14}\text{C}$ -desloratadine applied. Mass balance at the end of the experiment ranged from 93.3 to 100.6%. Based on these results, desloratadine did not degrade under laboratory conditions during this study. Therefore an exact half-life could not be determined and is, therefore, estimated to be greater than 28 days (Ref VII).

#### *Sediment Transformation:*

The degradation of desloratadine was determined according to OECD 308B. The DT50 for the total water/sediment system was determined to be 193 to 433 days (Ref VIII).

## **Abiotic degradation**

#### *Hydrolysis:*

Desloratadine is hydrolytically stable with greater than 90% of the initial concentrations remaining after 5 days at 50°C. It has a half-life of greater than 1 year at 25°C (FDA 3.09) (Ref. IX)

#### *Justification of chosen degradation phrase:*

Desloratadine is not considered degradable, thus the phrase “desloratadine is potentially persistent” is chosen.

## Bioaccumulation

*Partitioning coefficient:*

$\text{Log } K_{ow} = 1.24$  at pH 7 (Shake Flask Method; OECD 107) (Ref. X)

*Justification of chosen bioaccumulation phrase:*

Since  $\text{log } K_{ow} < 4$ , desloratadine has low potential for bioaccumulation

## References

- I.ECHA, European Chemicals Agency. 2008 Guidance on information requirements and chemical safety assessment. [http://guidance.echa.europa.eu/docs/guidance\\_document/information\\_](http://guidance.echa.europa.eu/docs/guidance_document/information_)
- II.Springborn Laboratories, Inc, 1993. "SCH 34117 - Acute Toxicity to Daphnids (*Daphnia magna*) Under Static Conditions," Study No. 1560.0592.6199.110, SLI, Wareham, MA, 21 January 1993.
- III.Smithers Viscient, 2012. "Desloratadine - Full Life-Cycle Toxicity Test with Water Fleas, *Daphnia magna*, Under Static Renewal Conditions, Following OECD Guideline 211," Study No. 359.6487, SV, Wareham, MA, USA, 13 February 2012.
- IV.Springborn Laboratories, Inc, 1993. "SCH 34117 - Acute Toxicity to Bluegill Sunfish (*Lepomis macrochirus*) Under Static Renewal Conditions," Study No. 1560.0592.6198.100, SLI, Wareham, MA, 21 January 1993.
- V.Smithers Viscient, 2012. "Desloratadine - Early Life-Stage Toxicity Test with Fathead Minnow, *Pimephales promelas*, Following OECD Guideline #210," Study No. 359.6488, SV, Wareham, MA, USA, 05 July 2012.
- VI.Smithers Viscient, 2012. "Desloratadine - 72-Hour Acute Toxicity Test with Freshwater Green Alga, *Pseudokirchneriella subcapitata*, Following OECD Guideline 201," Study No. 359.6486, SV, Wareham, MA, USA, 06 January 2012.

VII.Springborn Laboratories, Inc, 1993. "SCH 34117 - Aerobic Biodegradation in Water," Study No. 1560.0592.6200.725, SLI, Wareham, MA, 21 January 1993.

VIII.Smithers Viscient, 2011. "[14C]Desloratadine - Aerobic Transformation in Aquatic Sediment Systems Following OECD Guideline 308B," Study No. 359.6485, SV, Wareham, MA, USA, 01 December 2011.

IX.Springborn Laboratories, Inc, 1993. "SCH 34117 - Determination of Aqueous Hydrolysis Rate Constant and Half-Life," Study No. 1560.0592.6184.715, SLI, Wareham, MA, 21 January 1993.

X.Smithers Viscient, 2012. "Desloratadine - Determining the Partitioning Coefficient (n-Octanol/Water) by the Shake Flask Method Following OECD Guideline 107," Study No. 359.6483, SV, Wareham, MA, USA, 08 March 2012.

## **Hållbarhet, förvaring och hantering**

### **Hållbarhet**

2 år

### **Särskilda förvaringsanvisningar**

*Filmdragerade tabletter 5 mg:*

Förvaras vid högst 30 °C. Förvaras i originalförpackningen.

*Munsönderfallande tabletter 2,5 och 5 mg:*

Förvaras i originalförpackningen.

*Oral lösning 0,5 mg/ml:*

Får ej frysas. Förvaras i originalförpackningen.

### **Särskilda anvisningar för destruktions**

Inga särskilda anvisningar.

## Förpackningsinformation

AERIUS®

*Filmdragerad tablett 5 mg* (ljusblå, rund, märkt SP)

30 styck blister, 79:44, F, Övriga förskrivare: sjuksköterska

100 styck blister, 158:78, F, Övriga förskrivare: sjuksköterska

10 styck blister (fri prissättning), *tillhandahålls ej*

AERIUS

*Munsönderfallande tablett 2,5 mg* (ljusröda, platta, runda, spräckliga tabletter, på ena sidan märkta med K)

6 styck blister (fri prissättning), *tillhandahålls ej*

30 styck blister, *tillhandahålls ej*

90 styck blister, *tillhandahålls ej*

*Munsönderfallande tablett 5 mg* (ljusröda, platta, runda, spräckliga tabletter, på ena sidan märkta med A)

6 styck blister (fri prissättning), *tillhandahålls ej*

30 styck blister, *tillhandahålls ej*

90 styck blister, *tillhandahålls ej*

*Oral lösning 0,5 mg/ml* Oral lösning

120 milliliter flaska, 97:10, F, Övriga förskrivare: sjuksköterska

Följande produkter har även paralleldistribuerade förpackningar:

Filmdragerad tablett 5 mg

Munsönderfallande tablett 2,5 mg

Munsönderfallande tablett 5 mg

Oral lösning 0,5 mg/ml