

Aerius

MR 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: 06/2018

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 Farmakodynamik)
- urtikaria (se Farmakodynamik)

Munsönderfallande tabletter 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 Farmakodynamik)
- urtikaria (se 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 Farmakodynamik)
- urtikaria (se Farmakodynamik)

Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne eller mot loratadin.

Dosering

5 mg filmdragerade tabletter

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

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

Säkerhet och effekt för Aerius 5 mg filmdragerade tabletter för barn under 12 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

2,5 mg och 5 mg munsönderfallande tabletter

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

Pediatrik population 2,5 mg munsönderfallande tabletter: 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 för barn under 6 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Det finns begränsad erfarenhet av effekten av desloratadin från kliniska prövningar hos barn mellan 6 och 11 år.

Det finns begränsad erfarenhet av effekten av desloratadin från kliniska prövningar hos ungdomar mellan 12 och 17 år.

Pediatrik population 5 mg munsönderfallande tabletter: Säkerhet och effekt för Aerius 5 mg munsönderfallande tabletter för barn under 12 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

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

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.

Pediatrik population: Förskrivaren ska vara medveten om att de flesta fall av rinit under 2 års ålder har infektiöst ursprung (se 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. Inga data finns tillgängliga.

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 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.

Administreringsätt

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 tablett utan att krossa den. Den munsönderfallande tablett läggs i munnen, där den löses upp omedelbart. Vatten eller annan vätska behövs inte för att svälja tablett. Tablett skall tas omedelbart efter att blistern har öppnats.

Varningar och försiktighet

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

Desloratadin ska administreras med försiktighet hos patienter med medicinsk eller familjär historia av krampanfall, främst hos yngre barn 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: 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 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.

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

Interaktioner

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

Vuxna och ungdomar: Vid den rekommenderade dosen i kliniska prövningar vid en rad olika indikationer inklusive allergisk rinit och kronisk idiopatisk urtikaria rapporterades biverkningar med Aerius 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.

Pediatrisk population: 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.

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.

Tabell över biverkningar

Frekvensen av biverkningar från kliniska prövningar som rapporterats utöver placebo och andra biverkningar som rapporterats efter marknadsintroduktion 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
Hjärtat	Mycket sällsynta	Takykardi, palpitationer
	Ingen känd frekvens	QT-förlängning
Magtarmkanalen	Vanliga	Muntorrhet
	Vanliga (barn under 2 år)	Diarré
	Mycket sällsynta	Buksmärtor, illamående, kräkningar, dyspepsi, diarré
Lever och gallvägar	Mycket sällsynta	Förhöjda leverenzymmer, förhöjt bilirubin, hepatit
	Ingen känd frekvens	Ikterus
Hud och subkutan vävnad	Ingen känd frekvens	Fotosensitivitet
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mycket sällsynta	Myalgi
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga	Trötthet
	Vanliga (barn under 2 år)	Feber
	Mycket sällsynta	Överkänslighetsreaktioner (såsom anafylaxi, angioödem, dyspné, pruritus, hudutslag och urtikaria)
	Ingen känd frekvens	Asteni

Undersökningar	Ingen känd frekvens	Viktökning
----------------	---------------------	------------

Pediatrisk population

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

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. 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 H₁-receptorantagonistaktivitet. Efter oral administrering blockerar desloratadin selektivt perifera histamin H₁-receptorer då substansen hindras att gå över till centrala nervsystemet.

Desloratadin har visat sig ha anti-allergiska 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, 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 sömnhighet.

I kliniska farmakologistudier ökade inte samtidigt intag av alkohol den alkoholinducerade försämringen av prestationsförmågan eller ökningen av sömnhigheten. 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. Persistent allergisk rinit definieras som närvaro av symtom i 4 dagar eller mer per vecka och i mer än 4 veckor.

Aerius 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 båda studierna 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.

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.

Pediatrisk population

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 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 provningar på barn yngre än 12 år.

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

Farmakokinetik

Absorption

Plasmanivåer av desloratadin kan uppmätas inom 30 minuter efter dosering hos vuxna och ungdomar. 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 med 5 mg filmdragerade tabletter 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 med munsönderfallande tabletter och oral lösning 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 munsönderfallande tabletter, 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 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 aktiv substans 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 metabolismen av desloratadin har ännu inte identifierats 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 cross-over singeldosstudier med desloratadin befanns Aerius filmdragerade tabletter, munsönderfallande tabletter och sirap bioekvivalenta. Eftersom Aerius oral lösning innehåller samma koncentration av desloratadin krävdes ingen bioekvivalensstudie och den förväntas vara ekvivalent med sirap och tabletter. 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

Filmdragerade tabletter och oral lösning: 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 påverkan på fördelningen av desloratadin.

Munsönderfallande tabletter: 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.

Gängse 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 irriteringsstudier med den munsönderfallande tablettens 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 (E 132), 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 (E 951), smakämne Tutti-Frutti.

1 ml oral lösning innehåller: 0,5 mg desloratadin (0,5 mg/ml), sorbitol 150 mg, propylenglykol, sukralos E 955, hypromellos 2910, natriumcitratdihydrat, naturliga och artificiella smakämnen (bubbelgum), vattenfri citronsyra, dinatriumedetat, renat vatten.

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:

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

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

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

EC₅₀ 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

LC₅₀ 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

LC₅₀ 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 = 1.4x10⁻³, 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 ¹⁴CO₂ evolved from aqueous media dosed with ¹⁴C-desloratadine was 0.0% of the initial ¹⁴C-desloratadine applied and the mean cumulative ¹⁴C-volatile organic products evolved from the aqueous media dosed with ¹⁴C-desloratadine was also 0.0% of the initial ¹⁴C-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:

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

Justification of chosen bioaccumulation phrase:

Since 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_requirements_en.htm

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

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.

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 för närvarande ej*

AERIUS

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

30 styck blister, 122:04, F, Övriga förskrivare: sjuksköterska

90 styck blister, 279:91, F, Övriga förskrivare: sjuksköterska

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

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

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

30 styck blister, *tillhandahålls för närvarande ej*

90 styck blister, *tillhandahålls för närvarande 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