

TITLE - DESLORATADINE + MONTELUKAST / CLARINEX AERIUS SINGULAIR MEDICATION PATIENT INFORMATION IN SWEDISH

Source : Accessdata

KLARINEX® (desloratadin) TABLETTER, SIRP, REDITABS® TABLETTER

Disclaimer : Document presented by www.911GlobalMeds.com



Express Medicine Shipments, Globally!

FOR PUBLIC INTEREST & INFORMATION ONLY.
NO BRAND OR GENERIC MEDICINE IS BEING PROMOTED
FOR SALES FROM THE CONTENT OF THIS DOCUMENT.

BESKRIVNING: CLARINEX(desloratadin)**Tabletter**är ljusblå, runda, filmdragerade tabletter innehållande 5 mg desloratadin, ett antihistamin, som ska administreras oralt. Det innehåller också följande hjälpämnen: dibasiskt kalciumfosfatdihydrat USP, mikrokristallin cellulosa NF, majsstärkelse NF, talk USP, karnaubavax NF, vitt vax NF, beläggingsmaterial bestående av laktosmonohydrat, hypromellos, titandioxid, polyetylenglykol, och FD&Blå. # 2 Aluminium Lake.

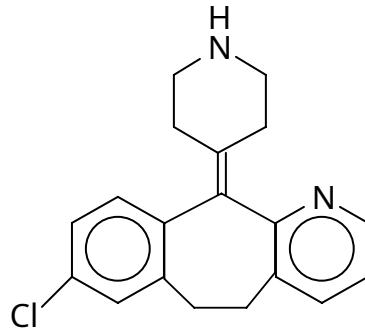
CLARINEX Sirapär en klar orangefärgad vätska som innehåller 0,5 mg/1 ml desloratadin. Sirapen innehåller följande inaktiva ingredienser: propylenglykol USP, sorbitollösning USP, citronsyra (vattenfri) USP, natriumcitratdihydrat USP, natriumbensoat NF, dinatriumedetat USP, renat vatten USP. Den innehåller också strösocker, naturlig och artificiell smak för bubbelgum och FDC Yellow #6 färgämne.

De**CLARINEX RediTabs**®märke av desloratadin oralt sönderfallande tabletter är ljusröda, platta, runda, spräckliga tabletter med en "A" präglad på ena sidan för 5 mg tabletterna och ett "K" präglad på ena sidan för 2,5 mg tabletterna. Varje RediTabs tablett innehåller antingen 5 mg eller 2,5 mg desloratadin. Den innehåller också följande inaktiva ingredienser: mannitol USP, mikrokristallin cellulosa NF, förgelatinerad stärkelse, NF, natriumstärkelseglykolat, USP, magnesiumstearat NF, butylerad metakrylatsampolymer, krospovidon, NF, aspartam NF, citronsyra USP, natriumbikarbonat USP, natriumbikarbonat kiseldioxid, NF, järnoxid röd NF och tutti frutti smaksättning.

Desloratadin är ett vitt till benvitt pulver som är lätt lösligt i vatten, men mycket lösligt i etanol och propylenglykol. Den har en empirisk formel:



C₁₉H₁₉ClN₂ och en molekylvikt av 310,8. Det kemiska namnet är 8-klor-6,11-dihydro-11-(4-piperdinylden)-5H-benso[5,6]cyklohepta[1,2-b]pyridin och har följande struktur:



KLINISK FARMAKOLOGI: Verkningsmekanism: Desloratadine är en långverkande tricyklisk histaminantagonist med selektiv H₁-receptorhistaminantagonistaktivitet. Receptorbindningsdata indikerar att vid en koncentration av 2 – 3 ng/ml (7 nanomolar) visar desloratadin signifikant interaktion med humant histamin H₁-receptor. Desloratadin hämmade histaminfrisättning från mänskliga mastceller *in vitro*.

Resultat av en radiomärkt vävnadsfördelningsstudie på råttor och en radioligand H₁-receptorbindningsstudie på marsvin visade att desloratadin inte lätt passerade blod-hjärnbarriären.

Farmakokinetik: Absorption: Efter oral administrering av desloratadin 5 mg en gång dagligen i 10 dagar till normala friska frivilliga, medeltiden till maximala plasmakoncentrationer (T_{max}) inträffade cirka 3 timmar efter dosering och genomsnittliga steady state maximala plasmakoncentrationer (C_{max}) och område under koncentration-tid-kurva (AUC) på 4 ng/ml och 56,9 ng·h/ml observerades. Varken mat eller grapefruktjuice hade någon effekt på biotillgängligheten (C_{max} och AUC) av desloratadin.

Den farmakokinetiska profilen för CLARINEX Sirap utvärderades i en trevägs crossover-studie på 30 vuxna frivilliga. En engångsdos på 10 ml CLARINEX sirap innehållande 5 mg desloratadin var bioekvivalent med en engångsdos på 5 mg CLARINEX tablett. Mat hade ingen effekt på biotillgängligheten (AUC och C_{max}) av CLALINEX sirap.

Den farmakokinetiska profilen för CLARINEX RediTabs tabletter utvärderades i en trevägsövergångsstudie på 24 vuxna frivilliga. En enstaka CLARINEX RediTabs-tablett innehållande 5 mg desloratadin var bioekvivalent med en enstaka 5 mg CLARINEX Reditabs-tablett (ursprunglig formulering) för både desloratadin och 3-hydroxidesloratadin. Vatten hade ingen effekt på biotillgängligheten (AUC och C_{max}) av CLALINEX RediTabs tabletter

Distribution: Desloratadin och 3-hydroxidesloratadin är cirka 82 % till 87 % och 85 % till 89 %, bundna till plasmaproteiner, respektive. Proteinbindningen av desloratadin och 3-hydroxidesloratadin var oförändrad hos patienter med nedsatt njurfunktion.

Ämnesomsättning: Desloratadin (en huvudmetabolit av loratadin) metaboliseras i stor utsträckning till 3-hydroxidesloratadin, en aktiv metabolit, som därefter glukuronideras. Enzymet/enzymerna som ansvarar för bildandet av 3-hydroxidesloratadin har inte identifierats. Data från kliniska prövningar indikerar att en delmängd av den allmänna befolkningen har en minskad förmåga att bilda 3-hydroxidesloratadin och är dåliga metaboliserare av desloratadin. I farmakokinetiska studier (n=3748) var cirka 6 % av försökspersonerna fattig metaboliserare av desloratadin (definierad som en patient med ett AUC-förhållande på 3-hydroxidesloratadin till desloratadin mindre än 0,1, eller en patient med en desloratadinhalveringstid som överstiger 50 timmar). Dessa farmakokinetiska studier inkluderade försökspersoner mellan 2 och 70 år, inklusive 977 försökspersoner i åldrarna 2-5 år, 1575 försökspersoner i åldrarna 6-11 år och 1196 försökspersoner i åldrarna 12-70 år. Det fanns ingen

skillnad i prevalensen av dåliga metaboliserare mellan åldersgrupper. Frekvensen av dåliga metaboliserare var högre hos svarta (17%, n=988) jämfört med kaukasier (2%, n=1462) och latinamerikaner (2%, n=1063). Medianexponeringen (AUC) för desloratadin hos de dåliga metaboliserarna var ungefär 6 gånger högre än hos de försökspersoner som inte är låga metaboliserare. Patienter som är dåliga metaboliserare av desloratadin kan inte identifieras prospektivt och kommer att exponeras för högre nivåer av desloratadin efter dosering med den rekommenderade dosen av desloratadin. I kliniska säkerhetsstudier med flera doser, där metaboliserarens status identifierades, inkluderades totalt 94 dåliga metaboliserare och 123 normala metaboliserare och behandlades med CLARIINEX Sirap i 15-35 dagar. I dessa studier, inga övergripande skillnader i säkerhet observerades mellan dåliga metaboliserare och normala metaboliserare. Även om det inte setts i dessa studier, kan en ökad risk för exponeringsrelaterade biverkningar hos patienter som är dåliga metaboliserare inte uteslutas.

Eliminering: Den genomsnittliga eliminationshalveringstiden för desloratadin var 27 timmar. C_{max} och AUC-värden ökade på ett dosproportionellt sätt efter orala enstaka doser mellan 5 och 20 mg. Graden av ackumulering efter 14 dagars dosering överensstämde med halveringstiden och doseringsfrekvensen. En studie av mänsklig massbalans dokumenterade en återhämtning på cirka 87 % av ^{14}C -desloratadindos, som fördelades jämnt i urin och avföring som metabola produkter. Analys av plasma 3-hydroxidesloratadin visade liknande T_{max} och halveringstid jämfört med desloratadin.

Specialpopulationer: Geriatriska: I äldre ämnen (≥ 65 år gammal; n=17) efter administrering av flera doser av CLARINEX tabletter, medelvärden C_{max} och AUC-värden för desloratadin var 20 % högre än hos yngre försökspersoner (< 65 år). Den orala totala kroppsclearancen (CL/F) när den normaliserades för kroppsvikt var likartad mellan de två åldersgrupperna. Den genomsnittliga plasmaelimineringshalveringstiden för desloratadin var 33,7 timmar hos försökspersoner ≥ 65 år gammal. Farmakokinetiken för 3-



hydroxydesloratadin verkade oförändrat hos äldre jämfört med yngre försökspersoner. Dessa åldersrelaterade skillnader är sannolikt inte kliniskt relevanta och ingen dosjustering rekommenderas för äldre patienter.

Pediatrika ämnen:Hos försökspersoner i åldern 6 till 11 år resulterade en engångsdos på 5 ml CLARINEX Sirap innehållande 2,5 mg desloratadin i plasmakoncentrationer av desloratadin liknande de som uppnåddes hos vuxna som administrerades en enstaka 5 mg CLARINEX tablett. Hos försökspersoner i åldern 2 till 5 år resulterade en engångsdos på 2,5 ml av CLARINEX-sirap innehållande 1,25 mg desloratadin i plasmakoncentrationer av desloratadin liknande de som uppnåddes hos vuxna som fick en enstaka 5 mg CLARINEX-tablett. C_{max} och AUC_t för metaboliten (3-OH desloratadin) var dock 1,27 och 1,61 gånger högre för den 5 mg dosen sirap som administrerades till vuxna jämfört med C_{max} och AUC_t hos barn 2-11 år som fick 1,25-2,5 år. mg Clarinex sirap.

En engångsdos på antingen 2,5 ml eller 1,25 ml CLARINEX-sirap innehållande 1,25 mg respektive 0,625 mg desloratadin administrerades till försökspersoner i åldern 6 till 11 månader och 12 till 23 månader. Resultaten av en populationsfarmakokinetisk analys indikerade att en dos på 1 mg för försökspersoner i åldern 6 till 11 månader och 1,25 mg för försökspersoner i åldern 12 till 23 månader krävs för att erhålla plasmakoncentrationer av desloratadin liknande de som uppnås hos vuxna som administreras en enda 5 mg dos av CLALINEX sirap.

CLARINEX RediTabs Tablett 2,5 mg tablett har inte utvärderats hos pediatrika patienter. Bioekvivalens för CLARINEX RediTabs tabletter och de ursprungliga CLARINEX RediTabs tablettarna fastställdes hos vuxna. I samband med de dosfinnande studierna inom pediatrik som beskrivs, stödjer farmakokinetiska data för CLARINEX RediTabs tabletter användningen av 2,5 mg dosstyrka hos pediatrika patienter i åldern 6-11 år.

Nedsatt njurfunktion: Desloratadins farmakokinetik efter en engångsdos på 7,5 mg karakteriserades hos patienter med mild (n=7; kreatininclearance 51-69 ml/min/1,73 m²), måttlig (n=6; kreatininclearance 34-43 mL/min/1,73 m²), och svår (n=6; kreatininclearance 5-29 ml/min/1,73 m²) Nedsatt njurfunktion eller hemodialysberoende (n=6) patienter. Hos patienter med lätt och måttligt nedsatt njurfunktion, median C_{max} och AUC-värden ökade med ungefär 1,2- respektive 1,9-faldigt i förhållande till patienter med normal njurfunktion. Hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion eller som var hemodialysberoende, C_{max} och AUC-värden ökade med cirka 1,7 respektive 2,5 gånger. Minimala förändringar i koncentrationer av 3-hydroxidesloratadin observerades. Desloratadin och 3-hydroxidesloratadin avlägsnades dåligt genom hemodialys. Plasmaproteinbindningen av desloratadin och 3-hydroxidesloratadin var oförändrad av nedsatt njurfunktion. Dosjustering för patienter med nedsatt njurfunktion rekommenderas (se **DOSERING OCH ADMINISTRERING**sektion).

Nedsatt leverfunktion: Desloratadins farmakokinetik karakteriserades efter en oral engångsdos hos patienter med mild (n=4), måttlig (n=4) och svår (n=4) leverfunktionsnedsättning enligt definitionen i Child-Pugh-klassificeringen av leverfunktion och 8 patienter med normal leverfunktion. Patienter med nedsatt leverfunktion, oavsett svårighetsgrad, hade ungefär en 2,4-faldig ökning av AUC jämfört med normala försökspersoner. Den skenbara orala clearancen av desloratadin hos patienter med mild, måttlig och gravt nedsatt leverfunktion var 37 %, 36 % respektive 28 % av det hos normala försökspersoner. En ökning av den genomsnittliga eliminationshalveringstiden för desloratadin hos patienter med nedsatt leverfunktion observerades. För 3-hydroxidesloratadin är medelvärdet C_{max} och AUC-värden för patienter med nedsatt leverfunktion skilde sig inte statistiskt signifikant från patienter med normal leverfunktion. Dosjustering för patienter med nedsatt leverfunktion rekommenderas (se **DOSERING OCH ADMINISTRERING**sektion).



Kön: Kvinnliga försökspersoner som behandlats i 14 dagar med CLARINEX tabletter hade 10 % och 3 % högre desloratadin C_{max} respektive AUC-värden jämfört med manliga försökspersoner. 3-hydroxydesloratadine C_{max} och AUC-värden ökade också med 45 % respektive 48 % hos kvinnor jämfört med män. Dessa uppenbara skillnader är dock sannolikt inte kliniskt relevanta och därför rekommenderas ingen dosjustering.

Lopp: Efter 14 dagars behandling med CLARINEX Tabletter, C_{max} och AUC-värdena för desloratadin var 18 % respektive 32 % högre hos svarta jämfört med kaukasier. För 3-hydroxydesloratadin var det en motsvarande 10% minskning av C_{max} och AUC-värden hos svarta jämfört med kaukasier. Dessa skillnader är sannolikt inte kliniskt relevanta och därför rekommenderas ingen dosjustering.

Läkemedelsinteraktioner: I två kontrollerade kliniska farmakologiska studier på friska män (n=12 i varje studie) och kvinnliga (n=12 i varje studie) frivilliga, administrerades desloratadin 7,5 mg (1,5 gånger den dagliga dosen) en gång dagligen samtidigt med erytromycin 500 mg var 8:e timmar eller ketokonazol 200 mg var 12:e timme i 10 dagar. I 3 separata kontrollerade kliniska farmakologiska studier med parallella grupper har desloratadin i den kliniska dosen 5 mg administrerats samtidigt med azitromycin 500 mg följt av 250 mg en gång dagligen i 4 dagar (n=18) eller med fluoxetin 20 mg en gång dagligen i 7 dagar efter en 23 dagars förbehandlingsperiod med fluoxetin (n=18) eller med cimetidin 600 mg var 12:e timme i 14 dagar (n=18) under steady state-förhållanden till normala friska manliga och kvinnliga frivilliga. **bord 1**, det fanns inga kliniskt relevanta förändringar i säkerhetsprofilen för desloratadin, utvärderad av elektrokardiografiska parametrar (inklusive det korrigerade QT-intervallet), kliniska laborietester, vitala tecken och biverkningar.

bord 1

Förändringar i desloratadin och 3-hydroxidesloratadins farmakokinetik i friska
Manliga och kvinnliga volontärer

	<u>Desloratadin</u>		<u>3-Hydroxidesloratadin</u>	
	C _{max}	AUC 0-24 timmar	C _{max}	AUC 0-24 timmar
Erytromycin (500 mg Q8h)	+ 24 %	+ 14 %	+ 43 %	+ 40 %
Ketokonazol (200 mg Q12h)	+ 45 %	+ 39 %	+ 43 %	+ 72 %
Azitromycin (500 mg dag 1, 250 mg QD x 4 dagar)	+ 15 %	+ 5 %	+ 15 %	+ 4 %
Fluoxetin (20 mg QD)	+ 15 %	+ 0 %	+ 17 %	+ 13 %
Cimetidin (600 mg varje 12h)	+ 12 %	+ 19 %	- 11 %	- 3 %

Farmakodynamik: Wheal and Flare: Humanhistaminstudier efter enstaka och upprepade doser på 5 mg desloratadin har visat att läkemedlet uppvisar en antihistamineffekt efter 1 timme; denna aktivitet kan pågå så länge som 24 timmar. Det fanns inga tecken på histamininducerad takyfylax i huden inom desloratadin 5 mg-gruppen under behandlingsperioden på 28 dagar. Den kliniska relevansen av histamintestning av wheal skin är okänd.

Effekter på QTc: Engångsdosadministrering av desloratadin förändrade inte det korrigerade QT-intervallet (QT_c) hos råttor (upp till 12 mg/kg, oralt), eller marsvin (25 mg/kg, intravenöst). Upprepad oral administrering i doser upp till 24 mg/kg under varaktigheter upp till 3 månader hos apor förändrade inte QT_c vid en uppskattad desloratadinexponering (AUC) som var cirka 955 gånger medel-AUC hos människor vid



rekommenderad daglig oral dos. Ser **ÖVERDOSERING** avsnitt för information om mänsklig QT-cerfarenhet.

Kliniska tester:

Säsongsbunden allergisk rinit: Den kliniska effekten och säkerheten av CLARINEX tabletter utvärderades hos över 2 300 patienter i åldern 12 till 75 år med säsongsbunden allergisk rinit. Totalt 1 838 patienter fick 2,5 – 20 mg/dag av CLARINEX i 4 dubbelblinda, randomiserade, placebokontrollerade kliniska prövningar av 2 till 4 veckors varaktighet utförda i USA. Resultaten av dessa studier visade effektiviteten och säkerheten av CLARINEX 5 mg vid behandling av vuxna och ungdomar med säsongsbunden allergisk rinit. I en dosvarierande studie studerades CLARINEX 2,5-20 mg/dag. Doser på 5, 7,5, 10 och 20 mg/dag var överlägsna placebo; och ingen ytterligare fördel sågs vid doser över 5,0 mg. I samma studie observerades en ökning av incidensen av somnolens vid doser på 10 mg/dag och 20 mg/dag (5,2 % respektive 7,6 %) jämfört med placebo (2,3 %).

I 2 fyraveckorsstudier av 924 patienter (i åldern 15 till 75 år) med säsongsbetonad allergisk rinit och samtidig astma, förbättrade CLARINEX tabletter 5 mg en gång dagligen rinitssymptomen, utan minskning av lungfunktionen. Detta stöder säkerheten vid administrering av CLARINEX tabletter till vuxna patienter med säsongsbunden allergisk rinit med mild till måttlig astma.

CLARINEX tabletter 5 mg en gång dagligen minskade signifikant de totala symtompoängen (summan av individuella poäng av nasala och icke-nasala symtom) hos patienter med säsongsbunden allergisk rinit. Ser **Tabell 2**.

Tabell 2
TOTALT SYMPTOMPOLAG (TSS)

Förändringar under en 2-veckors klinisk behandling

Försök på patienter med säsongsbunden allergisk rinit

Behandlingsgrupp (n)	Genomsnittlig baslinje* (sem)	Byt från Baslinje** (sem)	Placebo jämförelse (P-värde)
-------------------------	----------------------------------	---------------------------------	------------------------------------



SCHERING-PLOUGH RESEARCH INSTITUTE

KLARINEX 5,0 mg (171)	14,2 (0,3)	- 4,3 (0,3)	P<0,01
Placebo (173)	13,7 (0,3)	- 2,5 (0,3)	
* Vid baslinjen, en total poäng för nasala symtom (summa av 4 individuella symtom) på minst 6 och en total poäng för icke-nasala symtom (summa av fyra individuella symtom) på minst 5 (varje symptom fick poäng 0 till 3 där 0=nej symtom och 3=svåra symtom) krävdes för att vara kvalificerad för försök. TSS sträcker sig från 0=inga symtom till 24=maximala symtom.			
** Genomsnittlig minskning av TSS under den 2-veckors behandlingsperioden.			

Det förelåg inga signifikanta skillnader i effektiviteten av CLARINEX tabletter 5 mg mellan undergrupper av patienter definierade av kön, ålder eller ras.

Perenn allergisk rinit: Den kliniska effekten och säkerheten av CLARINEX tabletter 5 mg utvärderades hos över 1 300 patienter i åldern 12 till 80 år med perenn allergisk rinit. Totalt 685 patienter fick 5 mg/dag av CLARINEX i 2 dubbelblinda, randomiserade, placebokontrollerade kliniska prövningar på 4 veckor utförda i USA och internationellt. I en av dessa studier visades CLARINEX tabletter 5 mg en gång dagligen signifikant minska symtomen på perenn allergisk rinit (**Tabell 3**).

Tabell 3
TOTALT SYMPTOMPOLAG (TSS)

Förändringar under en 4-veckors klinisk behandling

Försök på patienter med perenn allergisk rinit

Behandlingsgrupp (n)	Genomsnittlig baslinje* (sem)	Byt från Baslinje** (sem)	Placebo jämförelse (P-värde)
KLARINEX 5,0 mg (337)	12,37 (0,18)	- 4,06 (0,21)	P=0,01
Placebo (337)	12,30 (0,18)	- 3,27 (0,21)	
* Vid baslinjen krävdes ett genomsnitt av det totala symtompoängen (summan av 5 individuella nasala symtom och 3 icke-nasala symtom, varje symptom fick 0 till 3 där 0=inget symtom och 3=svåra symtom) på minst 10 för att vara lämpligt för försök. TSS sträcker sig från 0=inga symtom till 24=maximala symtom.			
** Genomsnittlig minskning av TSS under den 4-veckors behandlingsperioden.			

Kronisk idiopatisk urtikaria:



SCHERING-PLOUGH RESEARCH INSTITUTE

Effekten och säkerheten av CLARINEX tabletter 5 mg en gång dagligen studerades hos 416 patienter med kronisk idiopatisk urtikaria i åldern 12 till 84 år, av vilka 211 fick CLARINEX. I två dubbelblinda, placebokontrollerade, randomiserade kliniska prövningar av sex veckors varaktighet, vid den i förväg specificerade en-veckors primära tidpunktsutvärderingen, minskade CLARINEX tabletter signifikant svårighetsgraden av klåda jämfört med placebo (**Tabell 4**). Sekundära effektmått utvärderades också och under den första behandlingens vecka minskade CLARINEX tabletter 5 mg de sekundära effektmåtten, "Antal nässelutslag" och "Storleken på den största bikupan" jämfört med placebo.

Tabell 4

PURITUS SYMPTOMPOLAG
Förändringar under den första veckan av en klinisk
prövning hos patienter med kronisk idiopatisk urtikaria

Behandlingsgrupp (n)	Genomsnittlig baslinje (sem)	Byt från Baslinje* (sem)	Placebo Jämförelse (P-värde)
KLARINEX 5,0 mg (115)	2,19 (0,04)	- 1,05 (0,07)	P<0,01
Placebo (110)	2,21 (0,04)	- 0,52 (0,07)	

Pruritus fick 0 till 3 där 0 = inget symptom till 3 = maximalt symptom
* Genomsnittlig minskning av klåda under den första behandlingens vecka.

Den kliniska säkerheten för CLARINEX Sirap dokumenterades i tre, 15-dagars, dubbelblinda, placebokontrollerade säkerhetsstudier på pediatrika försökspersoner med en dokumenterad historia av allergisk rinit, kronisk idiopatisk urtikaria eller försökspersoner som var kandidater för antihistaminbehandling. I den första studien administrerades 2,5 mg CLARINEX Sirap till 60 pediatrika försökspersoner i åldern 6 till 11 år. Den andra studien utvärderade 1,25 mg CLARINEX sirap administrerat till 55 pediatrika försökspersoner i åldern 2 till 5 år. I den tredje studien gavs 1,25 mg CLARINEX sirap till 65 pediatrika försökspersoner i åldern 12 till 23 månader och 1,0 mg av



CLARINEX Sirap gavs till 66 pediatrika försökspersoner i åldern 6 till 11 månader. Resultaten av dessa studier visade på säkerheten för CLARINEX Sirap hos pediatrika försökspersoner i åldern 6 månader till 11 år.

INDIKATIONER OCH ANVÄNDNING:

Säsongsbunden allergisk rinit:CLARINEX är indicerat för lindring av de nasala och icke-nasala symtomen på säsongsbunden allergisk rinit hos patienter 2 år och äldre.

Perenn allergisk rinit:CLARINEX är indicerat för lindring av nasala och icke-nasala symtom på perenn allergisk rinit hos patienter 6 månader och äldre.

Kronisk idiopatisk urtikaria:CLARINEX är indicerat för symptomatisk lindring av klåda, minskning av antalet nässelutslag och storlek på nässelutslag, hos patienter med kronisk idiopatisk urtikaria från 6 månaders ålder och äldre.

KONTRAINDIKATIONER:CLARINEX tabletter 5 mg är kontraindicerade för patienter som är överkänsliga mot detta läkemedel eller mot något av dess ingredienser, eller mot loratadin.

FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER: Karcinogenes, mutagenes, försämrad fertilitet:

Desloratadins karcinogena potential utvärderades med en loratadinstudie på råttor och en desloratadinstudie på möss. I en 2-årig studie på råttor administrerades loratadin i kosten i doser upp till 25 mg/kg/dag (uppskattad desloratadin- och desloratadinmetabolitexponering var cirka 30 gånger AUC hos människor vid den rekommenderade dagliga orala dosen). En signifikant högre incidens av hepatocellulära tumörer (kombinerade adenom och karcinom) observerades hos män som fick 10 mg/kg/dag loratadin och hos män och kvinnor som fick 25 mg/kg/dag loratadin. Den uppskattade desloratadin- och desloratadinmetabolitexponeringen hos råttor som fick 10 mg/kg loratadin var cirka 7 gånger AUC hos människor vid den rekommenderade dagliga orala dosen. Den kliniska betydelsen av dessa fynd under långvarig användning av desloratadin är inte känd.

I en 2-årig koststudie på möss, visade hanar och honor som gavs upp till 16 mg/kg/dag respektive 32 mg/kg/dag desloratadin ingen signifikant ökning av förekomsten av några tumörer. Den uppskattade exponeringen av desloratadin och metabolit hos möss vid dessa doser var 12 respektive 27 gånger AUC hos människor vid den rekommenderade dagliga orala dosen.

I genotoxicitetsstudier med desloratadin fanns inga tecken på genotoxisk potential i en omvänd mutationsanalys (*Salmonella/E. coli*däggdjursmikrosom bakteriell mutagenicitetsanalys) eller i två analyser för kromosomavvikelse (human perifert blod lymfocyt klastogenicitetsanalys och musbenmärg mikronukleusanalys).

Det fanns ingen effekt på kvinnlig fertilitet hos råttor vid doser av desloratadin upp till 24 mg/kg/dag (uppskattad desloratadin- och desloratadinmetabolitexponering var cirka 130 gånger AUC hos människor vid den rekommenderade dagliga orala dosen). En manlig specifik minskning av fertiliteten, påvisad genom minskade kvinnliga befruktningfrekvenser, minskat antal spermier och rörlighet och histopatologiska testikelförändringar, inträffade vid en oral desloratadindos på 12 mg/kg hos råttor (uppskattade exponeringar för desloratadin var cirka 45 gånger AUC hos människor vid den rekommenderade dagliga orala dosen). Desloratadin hade ingen effekt på fertiliteten hos råttor vid en oral dos på 3 mg/kg/dag (uppskattad desloratadin- och desloratadinmetabolitexponering var cirka 8 gånger AUC hos människor vid den rekommenderade dagliga orala dosen).

Graviditetskategori C: Desloratadin var inte teratogent hos råttor vid doser upp till 48 mg/kg/dag (uppskattad desloratadin- och desloratadinmetabolitexponering var cirka 210 gånger AUC hos människor vid den rekommenderade dagliga orala dosen) eller hos kaniner vid doser upp till 60 mg/kg /dag (uppskattad desloratadinexponering var cirka 230 gånger AUC hos människor vid den rekommenderade dagliga orala dosen). I en separat studie, en ökning av pre-implantation förlust och en minskad

antal implantationer och foster noterades hos honråttor vid 24 mg/kg (uppskattad desloratadin- och desloratadinmetabolitexponering var cirka 120 gånger AUC hos människor vid den rekommenderade dagliga orala dosen). Minskad kroppsvikt och långsam upprättande reflex rapporterades hos ungar vid doser på 9 mg/kg/dag eller mer (uppskattad desloratadin- och desloratadinmetabolitexponering var cirka 50 gånger eller högre än AUC hos människor vid den rekommenderade dagliga orala dosen). Desloratadin hade ingen effekt på ungas utveckling vid en oral dos på 3 mg/kg/dag (uppskattad desloratadin- och desloratadinmetabolitexponering var cirka 7 gånger AUC hos människor vid den rekommenderade dagliga orala dosen). Det finns dock inga adekvata och välkontrollerade studier på gravida kvinnor.

Ammande mödrar: Desloratadin passerar över i bröstmjolk, därför bör ett beslut fattas om att avbryta amningen eller att avbryta desloratadin, med hänsyn till läkemedlets betydelse för modern.

Pediatrik användning: Den rekommenderade dosen av CLARINEX-sirap i den pediatrika populationen är baserad på en jämförelse mellan olika studier av plasmakoncentrationen av CLARINEX hos vuxna och pediatrika försökspersoner. Säkerheten för CLARINEX Sirap har fastställts hos 246 pediatrika försökspersoner i åldern 6 månader till 11 år i tre placebokontrollerade kliniska studier. Eftersom förloppet av säsongsbunden och perenn allergisk rinit och kronisk idiopatisk urtikaria och effekterna av CLARINEX är tillräckligt lika i den pediatrika och den vuxna populationen, tillåter det extrapolering från vuxneffektdata till pediatrika patienter. Effektiviteten av CLARINEX Sirap i dessa åldersgrupper stöds av bevis från adekvata och välkontrollerade studier av CLARINEX tabletter på vuxna.

CLARINEX RediTabs Tablet 2,5 mg tablett har inte utvärderats hos pediatrika patienter. Bioekvivalensen för CLARINEX RediTabs tablett och den tidigare marknadsförda RediTabs tablett fastställdes hos vuxna. I samband med de dosfinnande studierna inom pediatrik som beskrivs, stödjer farmakokinetiska data för CLARINEX RediTabs tablett användningen av 2,5 mg dosstyrka hos pediatrika patienter i åldern 6-11 år.

Geriatrisk användning: Kliniska studier av desloratadin inkluderade inte tillräckligt många försökspersoner i åldern 65 år och äldre för att avgöra om de svarar annorlunda än yngre försökspersoner. Annan rapporterad klinisk erfarenhet har inte identifierat skillnader mellan äldre och yngre patienter. I allmänhet bör dosval för en äldre patient vara försiktigt, vilket återspeglar den högre frekvensen av nedsatt lever-, njur- eller hjärtfunktion, och samtidig sjukdom eller annan läkemedelsbehandling. (ser **KLINISK FARMAKOLOGI - Särskilda populationer**).

Information för patienter: Patienterna ska instrueras att använda CLARINEX tablett enligt anvisningarna. Eftersom det inte finns några livsmedelseffekter på biotillgängligheten, kan patienterna instrueras om att CLARINEX tablett, sirap eller RediTabs kan tas utan hänsyn till måltider. Patienter bör rådas att inte öka dosen eller doseringsfrekvensen eftersom studier inte har visat ökad effektivitet vid högre doser och somnolens kan förekomma.

Fenylketonurika: CLARINEX RediTabs tablett innehåller fenylalanin 2,9 mg per 5 mg CLARINEX RediTabs tablett eller 1,4 mg per 2,5 mg CLARINEX RediTabs tablett.

NEGATIVA REAKTIONER:

Vuxna och tonåringar

Allergisk rinit: I placebokontrollerade flerdosstudier fick 2 834 patienter i åldern 12 år eller äldre CLARINEX tablett i doser på 2,5 mg till 20 mg dagligen, av vilka 1 655 patienter fick den rekommenderade dagliga dosen på 5 mg. Hos patienter som fick 5 mg dagligen var frekvensen av biverkningar likartad mellan CLARINEX och



placebobehandlade patienter. Andelen patienter som drog ut i förtid på grund av biverkningar var 2,4 % i CLARINEX-gruppen och 2,6 % i placebogruppen. Det förekom inga allvarliga biverkningar i dessa studier på patienter som fick desloratadin. Alla biverkningar som rapporterades av mer än eller lika med 2 % av patienterna som fick den rekommenderade dagliga dosen av CLARINEX tabletter (5,0 mg en gång dagligen), och som var vanligare med CLARINEX tablett än placebo, listas i **Tabell 5**.

Tabell 5

Förekomst av biverkningar rapporterade av 2 % eller mer av vuxna och ungdomar
Patienter med allergisk rinit i placebokontrollerade kliniska prövningar med flera doser
med tablettformuleringen av CLARINEX

Negativ upplevelse	Clarinet tabletter 5 mg (n=1 655)	Placebo (n=1 652)
Faryngit	4,1 %	2,0 %
Torr mun	3,0 %	1,9 %
Muskelvärk	2,1 %	1,8 %
Trötthet	2,1 %	1,2 %
Sömnighet	2,1 %	1,8 %
Dysmenorré	2,1 %	1,6 %

Frekvensen och omfattningen av laboratorieavvikelser och elektrokardiografiska avvikelser var likartade hos patienter som behandlats med CLARINEX och placebo.

Det fanns inga skillnader i biverkningar för subgrupper av patienter som definierats av kön, ålder eller ras.

Kronisk idiopatisk urtikaria:I placebokontrollerade flerdosstudier av kronisk idiopatisk urtikaria fick 211 patienter i åldrarna 12 år eller äldre CLARINEX-tabletter och 205 fick placebo. Biverkningar som rapporterades av mer än eller lika med 2 % av patienterna som fick CLARINEX tabletter och som var vanligare med CLARINEX än placebo var (frekvenser för CLARINEX och placebo,



respektive): huvudvärk (14 %, 13 %), illamående (5 %, 2 %), trötthet (5 %, 1 %), yrsel (4 %, 3 %), faryngit (3 %, 2 %), dyspepsi (3 %, 1 %) och myalgi (3 %, 1 %).

Pediatrik

Tvåhundrafyrtiosex pediatrika försökspersoner i åldern 6 månader till 11 år fick CLARINEX Sirap i 15 dagar i tre placebokontrollerade kliniska prövningar. Pediatrika försökspersoner i åldrarna 6 till 11 år fick 2,5 mg en gång om dagen, försökspersoner i åldern 1 till 5 år fick 1,25 mg en gång om dagen och försökspersoner i åldern 6 till 11 månader fick 1,0 mg en gång om dagen. Hos försökspersoner i åldern 6 till 11 år rapporterades inga individuella biverkningar av 2 procent eller fler av försökspersonerna. Hos försökspersoner i åldern 2 till 5 år rapporterades biverkningar för CLARINEX och placebo hos minst 2 procent av försökspersonerna som fick CLARINEX sirap och med en frekvens som var högre än placebo var feber (5,5 %, 5,4 %), urinvägsinfektion (3,6 %, 0 %) och varicella (3,6 %, 0 %). Hos försökspersoner i åldern 12 månader till 23 månader, Biverkningar som rapporterades för CLARINEX-produkten och placebo hos minst 2 procent av försökspersonerna som fick CLARINEX-sirap och med en frekvens som var högre än placebo var feber (16,9 %, 12,9 %), diarré (15,4 % 11,3 %), övre luftvägsinfektioner (10,8 %, 9,7 %), hosta (10,8 %, 6,5 %), ökad aptit (3,1 %, 1,6 %), känslomässig labilitet (3,1 %, 0 %), näsblod (3,1 %, 0 %), parasitisk infektion, (3,1 %, 0 %) faryngit (3,1 %, 0 %), makulopapulära utslag (3,1 %, 0 %). Hos försökspersoner i åldern 6 månader till 11 månader, rapporterade biverkningar för CLARINEX och Placebo hos minst 2 procent av försökspersonerna som fick CLARINEX Sirap och med en frekvens som var högre än placebo var övre luftvägsinfektioner (21,2 %, 12,9 %), diarré (19,7 %). .% 8,1 %), feber (12,1 %, 1,6 %), irritabilitet (12,1 %, 11,3 %) hosta (10,6 %, 9,7 %), somnolens (9,1 %, 8,1 %), bronkit (6,1 %, 0 %), öroninflammation (6,1 %, 1,6 %), kräkningar (6,1 %, 3,2 %), anorexi (4,5 %, 1,6 %), faryngit (4,5 %, 1,6 %), sömnlöshet (4,5 %, 0 %), rhinorré (4,5 %, 3,2 %), erytem (3,0 %, 1,6 %) och illamående (3,0 %, 0 %). Det fanns inga kliniskt betydelsefulla förändringar i någon elektrokardiografisk parameter, inklusive

QTc-intervall. Endast en av de 246 pediatrika försökspersonerna som fick CLARINEX Sirap i de kliniska prövningarna avbröt behandlingen på grund av en biverkning.

Observeras under klinisk praxis

Följande spontana biverkningar har rapporterats under marknadsföringen av desloratadin: takykardi, hjärtklappning, sällsynta fall av överkänslighetsreaktioner (såsom hudutslag, klåda, urtikaria, ödem, dyspné och anafylaxi), psykomotorisk hyperaktivitet, kramper och förhöjda leverenzymmer, inklusive bilirubin och mycket sällan hepatit.

DROGSMIBRUK OCH BEROENDE: Det finns ingen information som indikerar att missbruk eller beroende förekommer med CLARINEX tabletter.

ÖVERDOSERING: Information om akut överdosering är begränsad till erfarenhet från kliniska prövningar som utförts under utvecklingen av CLARINEX-produkten. I en dosvariationsstudie rapporterades somnolens vid doser på 10 mg och 20 mg/dag.

Enstaka dagliga doser på 45 mg gavs till normala manliga och kvinnliga frivilliga under 10 dagar. Alla EKG erhållna i denna studie avlästes manuellt på ett förblindat sätt av en kardiolog. Hos CLARINEX-behandlade försökspersoner var det en ökning av medelhjärtfrekvensen på 9,2 slag per minut jämfört med placebo. QT-intervallet korrigerades för hjärtfrekvens (QT_c) med både Bazett- och Fridericia-metoderna. Använder QT_c(Bazett) det var en genomsnittlig ökning på 8,1 msek hos patienter som behandlades med CLARINEX jämfört med placebo. Använder QT_c(Fridericia) det var en genomsnittlig ökning på 0,4 msek hos patienter som behandlades med CLARINEX jämfört med placebo. Inga kliniskt relevanta biverkningar rapporterades.

I händelse av överdosering, överväg standardåtgärder för att avlägsna eventuellt oabsorberat läkemedel. Symtomatisk och stödjande behandling rekommenderas. Desloratadin och 3-hydroxidesloratadin elimineras inte genom hemodialys.

Dödlighet inträffade hos råttor vid orala doser på 250 mg/kg eller mer (uppskattad desloratadin- och desloratadinmetabolitexponering var cirka 120 gånger AUC hos människor vid den rekommenderade dagliga orala dosen). Den orala medianen

dödlig dos hos möss var 353 mg/kg (uppskattade exponeringar för desloratadin var cirka 290 gånger människans dagliga orala dos på en mg/m²grund). Inga dödsfall inträffade vid orala doser upp till 250 mg/kg hos apor (uppskattade exponeringar för desloratadin var cirka 810 gånger den dagliga orala dosen för människor på en mg/m² grund).

DOSERING OCH ADMINISTRERING:

Vuxna och barn 12 år och äldre: den rekommenderade dosen av CLARINEX Tabletter eller CLARINEX RediTabs Tabletter är en 5 mg tablett en gång dagligen eller den rekommenderade dosen av CLARINEX Sirap är 2 teskedar (5 mg i 10 ml) en gång dagligen.

Barn 6 till 11 år: Den rekommenderade dosen av CLARINEX Sirap är 1 tesked (2,5 mg i 5 ml) en gång dagligen eller den rekommenderade dosen av CLARINEX RediTabs tabletter är en 2,5 mg tablett en gång dagligen.

Barn 12 månader till 5 år: Den rekommenderade dosen av CLARINEX Sirap är 1/2 tesked (1,25 mg i 2,5 ml) en gång dagligen.

Barn 6 till 11 månader: Den rekommenderade dosen av CLARINEX Sirap är 2 ml (1,0 mg) en gång dagligen.

Den åldersanpassade dosen av CLARINEX Sirap ska administreras med en kommersiellt tillgänglig mätdropp eller spruta som är kalibrerad för att leverera 2 ml och 2,5 ml (1/2 tesked).

Till vuxna patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion rekommenderas en startdos på en 5 mg tablett varannan dag baserat på farmakokinetiska data.

Dosrekommendation för barn med nedsatt lever- eller njurfunktion kan inte göras på grund av brist på data.

Administrering av KLARINEX RediTabs Tabletter: Plats KLARINEX (desloratadine) RediTabs Tabletter på tungan och låt sönderfalla innan

svälja. Tablettsonderdelning sker snabbt. Administreras med eller utan vatten. Ta tablett omedelbart efter att blistern öppnats.

HUR TILLHANDAHÅLLS: CLARINEX tabletter:Präglade "C5", ljusblå filmdragerade tabletter; som är förpackade i plastflaskor av högdensitetspolyeten om 100 (NDC 0085-1264-01) och 500 (NDC 0085-1264-02). Finns även, CLARINEX Unit-of-Use-förpackning med 30 tabletter (3 x 10; 10 blister per kort) (NDC 0085-1264-04); och Enhetsdos-sjukhusförpackning med 100 tabletter (10 x 10; 10 blister per kort) (NDC 0085-1264-03).

Skydda Unit-of-Use förpackningar och Unit Dose-Hospital Pack från överdriven fukt.

Förvara vid 25°C (77°F); utflykter tillåtna till 15-30°C (59-86°F) [se USP-kontrollerad rumstemperatur]

Värmekänslig. Undvik exponering vid eller över 30°C (86°F).

CLARINEX Sirap: klar orangefärgad vätska innehållande 0,5 mg/1mL desloratadin i en 16 ounce bärnstensfärgad glasflaska (NDC 0085-1334-01) och en 4 ounce bärnstensfärgad glasflaska (NDC 0085-1334-02).

Butik kl 25°C (77°F); utflykter tillåtna till 15° -30°C (59°-86°F) [se USP-kontrollerad rumstemperatur] Skydda från ljus.

CLARINEX REDITABS (desloratadin oralt sönderfallande tabletter)2,5 mg och 5 mg: Ljusröda, platta, runda, spräckliga tabletter med ett "A" präglat på ena sidan för 5 mg tablettorna och ett "K" präglat på ena sidan för 2,5 mg tablettorna. En tablett per hålrum i avdragsfolie/folieblister. Förpackningar med 30 tabletter (innehållande 5 x 6) 5 mg - NDC 0085-1384-01 och 2,5 mg - NDC 0085-1408-01.



SCHERING-PLOUGH RESEARCH INSTITUTE

Butik kl 25°C (77°F); utflykter tillåtna till 15° -30°C (59°-86°F) [Se USP-kontrollerad rumstemperatur].

Schering

Schering Corporation

Kenilworth, New Jersey 07033 USA

CLARINEX REDITABS varumärke av desloratadin oralt sönderfallande tablett
tillverkas för Schering Corporation av CIMA LABS INC.®Eden Prairie, MN
US patent nr 4 659 716; 4,863,931; 5,595,997; **5,178,878**; 6,514,520 och
6 100 274

upphovsrätt©2004, 2005, Schering Corporation. Alla rättigheter förbehållna.

REV 10/05

XXXXXXXXXX



SCHERING-PLOUGH RESEARCH INSTITUTE