

1. LEGEMIDLETS NAVN

Caredin 2,5 mg smeltetabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver smeltetablett inneholder 2,5 mg desloratadin.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt:

Hver smeltetablett inneholder 1,5 mg aspartam.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Smeltetablett.

Mursteinsrøde, runde, flate tabletter med skråkanter, preget med "2.5", størrelse 6,4 mm x 2,4 mm.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Caredin er indisert til voksne, ungdom fra 12 års alder og barn i alderen 6–11 år til lindring av symptomer forbundet med:

- allergisk rhinitt (se pkt. 5.1)
- urticaria (se pkt. 5.1)

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Voksne og ungdom (fra 12 års alder)

Den anbefalte dosen av Caredin er to 2,5 mg smeltetabletter plassert i munnen én gang daglig.

Pediatrisk populasjon

Barn i alderen 6 til 11 år: den anbefalte dosen av Caredin er én 2,5 mg smeltetablett plassert i munnen én gang daglig.

Sikkerhet og effekt av Caredin 2,5 mg smeltetabletter hos barn under 6 år har ikke blitt fastslått.

Det er begrenset erfaring fra kliniske studier med hensyn til effekt ved bruk av desloratadin hos barn i alderen 6 til 11 år (se pkt. 5.2).

Det er begrenset erfaring fra kliniske studier med hensyn til effekt ved bruk av desloratadin hos ungdom i alderen 12 til 17 år (se pkt. 4.8 og 5.1).

Intermitterende allergisk rhinitt (symptomer færre enn 4 dager i uken eller i mindre enn 4 uker) skal håndteres i henhold til vurdering av pasientens sykdomshistorie, og behandlingen kan seponeres etter at symptomene har opphørt og startes igjen når de kommer tilbake.

Ved kronisk allergisk rhinitt (symptomer 4 dager i uken eller mer og i mer enn 4 uker) kan langtidsbehandling foreslås for pasientene i perioder med allergeneksponering.

Administrasjonsmåte

Oral bruk.

Dosen kan tas med eller uten mat.

Riv blisterpakningen forsiktig opp rett før bruk, og ta ut smeltetablettedosen uten å knuse den.

Smeltetablettedosen legges i munnen hvor den vil smelte umiddelbart. Det er ikke behov for vann eller annen væske for å svelge dosen. Dosen skal tas straks blisterpakningen er åpnet.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet, overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1 eller overfor loratadin.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Ved alvorlig nyresvikt skal Caredin brukes med forsiktighet (se pkt. 5.2).

Desloratadin bør gis med forsiktighet til pasienter med anfall i anamnesen eller som har familiær historie med anfall, små barn (se pkt. 4.8) er hovedsakelig mer utsatt for å utvikle nye anfall under behandling med desloratadin. Helsepersonell kan vurdere å seponere desloratadin hos pasienter som får et krampeanfall under behandling.

Dette legemidlet inneholder aspartam. Det kan være skadelig for personer med fenylketonuri.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen klinisk relevante interaksjoner ble observert i kliniske studier med desloratadintabletter hvor erytromycin eller ketokonazol ble gitt samtidig (se pkt. 5.1).

Pediatrisk populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

Desloratadintabletter tatt samtidig med alkohol i en klinisk farmakologistudie forsterket ikke alkoholens funksjonsnedsettende effekter (se pkt. 5.1). Det er imidlertid rapportert tilfeller av alkoholintoleranse og -forgiftning ved bruk etter markedsføring. Det anbefales derfor å utvise forsiktighet dersom alkohol inntas samtidig.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

En stor mengde data (utfallet av mer enn 1000 graviditeter) indikerer ikke potensial for misdannelser eller føto/neonatal-toksisitet forårsaket av desloratadin. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn på reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Som et forsiktighetstiltak er det anbefalt å unngå bruk av Caredin under graviditet.

Amming

Desloratadin har blitt påvist hos nyfødte/spedbarn til behandlede kvinner som ammer. Effekten av desloratadin på nyfødte/spedbarn er ukjent. Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller behandlingen med Caredin skal avsluttes/avstås fra.

Fertilitet

Det er ingen tilgjengelige data om fertilitet hos menn og kvinner.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Caredin har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner, basert på kliniske studier.

Pasienter skal informeres om at de fleste ikke opplever døsighet. Da det er individuelle forskjeller i respons på alle legemidler, anbefales det likevel at pasienter rådes til å ikke utføre aktiviteter som

krever mental årvåkenhet, slik som å kjøre bil eller bruke maskiner, før de har fastslått sin egen respons på legemidlet.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

I kliniske studier ble desloratadin i miksturformulering gitt til en pediatrik populasjon. Samlet forekomst av bivirkninger var tilsvarende i gruppene med desloratadinmikstur og placebo, og ikke signifikant forskjellig fra sikkerhetsprofilen hos voksne pasienter.

I kliniske studier ved en rekke indikasjoner, inkludert allergisk rhinitt og kronisk idiopatisk urticaria, med den anbefalte dosen 5 mg daglig, ble bivirkninger med desloratadintabletter rapportert hos 3 % flere av pasientene enn de som fikk placebo. De hyppigste bivirkningene rapportert med høyere forekomst enn med placebo var fatigue (1,2 %), munntørrehet (0,8 %) og hodepine (0,6 %).

Pediatrik populasjon

I en klinisk studie med 578 ungdommer i alderen 12 til 17 år var den vanligste bivirkningen hodepine, som forekom hos 5,9 % av pasientene behandlet med desloratadin og 6,9 % av pasientene som fikk placebo.

Bivirkningstabell

Frekvensen av bivirkninger i kliniske studier rapportert med høyere forekomst enn med placebo og andre bivirkninger rapportert i perioden etter markedsføring er listet opp i følgende tabell. Frekvenser er definert som svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$) og ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Organklasser	Frekvens	Bivirkninger sett med desloratadin
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Ikke kjent	Økt appetitt
Psykiatriske lidelser	Svært sjeldne Ikke kjent	Hallusinasjoner Unormal atferd, aggresjon, nedstemthet
Nevrologiske sykdommer	Vanlige Svært sjeldne	Hodepine Svimmelhet, somnolens, insomni, psykomotorisk hyperaktivitet, krampeanfall
Øyesykdommer	Ikke kjent	Tørre øyne
Hjertesykdommer	Svært sjeldne Ikke kjent	Takykardi, palpitasjoner QT-forlengelse
Gastrointestinale sykdommer	Vanlige Svært sjeldne	Munntørrehet Abdominale smerter, kvalme, oppkast, dyspepsi, diaré
Sykdommer i lever og galleveier	Svært sjeldne Ikke kjent	Økning i leverenzymene, økt bilirubin, hepatitt Gulsott
Hud- og underhudssykdommer	Ikke kjent	Fotosensitivitet
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Svært sjeldne	Myalgi
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Vanlige Svært sjeldne Ikke kjent	Fatigue Overfølsomhetsreaksjoner (slik som anafylaksi, angioødem, dyspné, pruritus, utslett og urticaria) Asteni
Undersøkelser	Ikke kjent	Vektøkning

Pediatrik populasjon

Andre bivirkninger rapportert med ukjent frekvens i perioden etter markedsføring hos pediatrik pasienter omfattet QT-forlengelse, arytmi, bradykardi, unormal atferd og aggresjon.

En retrospektiv observasjonsstudie av sikkerhet indikerte en økt forekomst av nye anfall hos pasienter i alderen 0 til 19 år når de fikk desloratadin sammenlignet med perioder når de ikke fikk desloratadin. Blant barn i alderen 0-4 år var den justerte absolutte økningen 37,5 (95 % konfidensintervall (KI) 10,5-64,5) per 100 000 personår, mot en normal hyppighet av nye anfall på 80,3 per 100 000 personår. Blant pasienter i alderen 5-19 år var den justerte absolutte økningen 11,3 (95 % KI 2,3-20,2) per 100 000 personår, mot en normal hyppighet på 36,4 per 100 000 personår (se pkt. 4.4).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: [Error! Hyperlink reference not valid.](#)

4.9 Overdosering

Bivirkningsprofilen forbundet med overdosering, sett ved bruk etter markedsføring, er tilsvarende som ved terapeutiske doser, men effektene kan være større.

Behandling

Ved overdosering skal standard tiltak for å fjerne uabsorbert virkestoff vurderes. Symptomatisk og støttende behandling anbefales.

Desloratadin elimineres ikke ved hemodialyse, og det er ikke kjent om det elimineres ved peritonealdialyse.

Symptomer

Basert på en klinisk studie med gjentatt dosering, hvor opptil 45 mg desloratadin ble gitt (ni ganger den kliniske dosen), ble ingen klinisk relevante effekter observert.

Pediatrisk populasjon

Bivirkningsprofilen forbundet med overdosering, sett ved bruk etter markedsføring, er tilsvarende som ved terapeutiske doser, men effektene kan være større.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre antihistaminer til systemisk bruk, ATC-kode: R06A X27

Virkningsmekanisme

Desloratadin er en ikke-sederende, langtidsvirkende histaminantagonist med selektiv perifer H1-reseptorantagonistaktivitet. Etter oral administrasjon blokkerer desloratadin selektivt perifere histamin-H1-reseptorer fordi substansen utelukkes fra passasje inn i sentralnervesystemet.

Desloratadin har vist antiallergiske egenskaper i *in vitro*-studier. Disse omfatter hemming av frisetting av proinflammatoriske cytokiner som IL-4, IL-6, IL-8 og IL-13, fra humane mastceller/basofiler, samt hemming av ekspresjon av adhesjonsmolekylet P-selektin på endotelceller. Den kliniske relevansen av disse observasjonene er fortsatt ikke bekreftet.

Klinisk effekt og sikkerhet

I en studie med gjentatt dosering ble desloratadin smeltetabletter godt tolerert.

Ved den anbefalte dosen ble desloratadin 5 mg smeltetablett funnet å være bioekvivalent med desloratadin 5 mg konvensjonell tablettformulering. Effekten av desloratadin smeltetablett forventes derfor å være den samme som med desloratadin tablettformulering.

I en klinisk studie med gjentatt dosering, hvor opptil 20 mg desloratadin ble gitt daglig i 14 dager, ble ingen statistisk eller klinisk relevant kardiovaskulær effekt observert. I en klinisk farmakologistudie, hvor desloratadin ble gitt i en dose på 45 mg daglig (ni ganger den kliniske dosen) i ti dager, ble ingen QTc-forlengelse sett.

Ingen klinisk relevante endringer i desloratadins plasmakonsentrasjon ble observert i interaksjonsstudier med gjentatt dosering med ketokonazol og erytromycin.

Desloratadin går i liten grad over i sentralnervesystemet. I kontrollerte kliniske studier ved den anbefalte dosen på 5 mg daglig, var det ikke flere tilfeller av søvnighet sammenlignet med placebo. Alerius påvirket heller ikke den psykomotoriske prestasjonsevnen ved en daglig dose på 7,5 mg i kliniske studier. I en enkeltdosestudie utført på voksne, påvirket ikke desloratadin 5 mg standardtester av piloters reaksjonsevne relatert til å føre fly, og medførte heller ingen økning i følelsen av søvnighet.

Samtidig inntak av alkohol i kliniske farmakologistudier økte ikke alkoholindusert funksjonsnedsettelse eller økt søvnighet. Ingen signifikante forskjeller i de psykomotoriske testresultatene ble funnet mellom desloratadin- og placebogrupeer, gitt alene eller sammen med alkohol.

Hos pasienter med allergisk rhinitt var desloratadintabletter effektive med hensyn til lindring av symptomer som nysing, rennende nese og kløe i nesene, kløe, tåredannelse og rødhet i øynene samt kløe i ganen.

Desloratadintabletter kontrollerte effektivt symptomer i 24 timer.

Pediatrisk populasjon

Effekten av desloratadintabletter har ikke blitt klart fastslått i studier med ungdom i alderen 12 til 17 år.

I tillegg til de fastslåtte klassifiseringene sesongbetont og årlig, kan allergisk rhinitt alternativt klassifiseres som intermitterende allergisk rhinitt og kronisk allergisk rhinitt, avhengig av symptomvarigheten. Intermitterende allergisk rhinitt er definert som forekomst av symptomer færre enn 4 dager i uken eller i mindre enn 4 uker. Kronisk allergisk rhinitt er definert som forekomst av symptomer 4 dager i uken eller mer og i mer enn 4 uker.

Desloratadin var effektivt med hensyn til lindring av ubehag ved sesongbetont allergisk rhinitt, vist som totalskår i spørreskjema for livskvalitet ved rhino-konjunktivitt. Den største lindringen ble sett i undergruppen praktiske problemer og daglige aktiviteter begrenset av symptomer.

Kronisk idiopatisk urticaria ble undersøkt som en klinisk modell for urticarielaterte tilstander, siden den underliggende patofysiologien er lik, uavhengig av etiologi, og fordi kronisk syke pasienter lettere kan rekrutteres prospektivt. Siden histaminfrisetting er en årsaksfaktor ved alle urticarielaterte sykdommer, forventes desloratadin å være effektivt med hensyn til å gi symptomlindring ved andre urticarielaterte tilstander, i tillegg til kronisk idiopatisk urticaria, som angitt i kliniske retningslinjer.

I to placebokontrollerte seks ukers studier hos pasienter med kronisk idiopatisk urticaria, var desloratadin effektivt med hensyn til lindring av kløe og reduksjon av størrelse og antall elveblestutslett på slutten av første doseringsintervall. I hver studie varte effektene i hele doseringsintervallet på 24 timer. Som i andre antihistaminstudier ved kronisk idiopatisk urticaria, ble minoriteten av pasienter identifisert som ikke-responsive overfor antihistaminer ekskludert. En bedring av kløe på mer enn 50 % ble observert hos 55 % av pasientene behandlet med desloratadin sammenlignet med 19 % av pasientene som fikk placebo. Behandling med desloratadin reduserte også signifikant interferens med søvn og funksjonsevne på dagtid, målt på en firepunktsskala brukt til vurdering av disse parametrene.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Desloratadins plasmakonsentrasjon kan påvises innen 30 minutter etter administrasjon.

Desloratadin absorberes godt, og maksimal konsentrasjon oppnås etter ca. 3 timer. Halveringstiden i terminalfasen er ca. 27 timer. Graden av akkumulering av desloratadin samsvarer med halveringstiden (ca. 27 timer) og doseringsfrekvens én gang daglig. Biotilgjengeligheten av desloratadin var doseproporsjonal i området 5 mg til 20 mg.

I en serie av farmakokinetiske og kliniske studier oppnådde 6 % av forsøkspersonene en høyere konsentrasjon av desloratadin. Prevalensen av denne fenotypen med langsom metabolisme var sammenlignbar hos voksne (6 %) og pediatrike forsøkspersoner i alderen 2 til 11 år (6 %), og høyere blant svarte (18 % voksne, 16 % pediatrike) enn kaukasiere (2 % voksne, 3 % pediatrike) i begge populasjoner, men sikkerhetsprofilen var ikke forskjellig hos disse forsøkspersonene og den generelle populasjonen.

I en farmakokinetikkstudie med gjentatt dosering utført med tablettformuleringen hos friske voksne forsøkspersoner, ble det funnet fire forsøkspersoner med langsom metabolisme av desloratadin. Disse forsøkspersonene hadde ca. 3 ganger høyere $C_{\max}$ -konsentrasjon etter ca. 7 timer og en halveringstid i terminalfasen på ca. 89 timer.

Distribusjon

Desloratadin er moderat bundet (83 % - 87 %) til plasmaproteiner. Det er ingen holdepunkter for klinisk relevant legemiddelakkumulering etter dosering én gang daglig med desloratadin (5 mg til 20 mg) i 14 dager.

Biotransformasjon

Enzymet som er ansvarlig for desloratadins metabolisme har ennå ikke blitt identifisert, og derfor kan interaksjoner med andre legemidler ikke helt utelukkes. Desloratadin hemmer ikke CYP3A4 *in vivo*, og *in vitro*-studier har vist at legemidlet ikke hemmer CYP2D6 og verken er et substrat for eller en hemmer av P-glykoprotein.

I overkrysningsstudier mellom enkeltdoser av desloratadin 5 mg smeltetabletter og desloratadin 5 mg konvensjonelle tabletter, var formuleringene bioekvivalente. Desloratadin 2,5 mg smeltetabletter har ikke blitt evaluert hos pediatrike pasienter, men farmakokinetikkdata for desloratadin smeltetabletter fra de dosefinnende studiene hos pediatrike pasienter, støtter bruk av dosen 2,5 mg hos pediatrike pasienter i alderen 6 til 11 år.

Eliminasjon

Nærvær av mat forlenger $T_{\max}$ for desloratadin fra 2,5 til 4 timer og $T_{\max}$ for 3-OH-desloratadin fra 4 til 6 timer. I en separat studie hadde grapefruktjuice ingen effekt på omsetningen av desloratadin. Vann hadde ingen effekt på biotilgjengeligheten av desloratadin smeltetabletter.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Farmakokinetikken til desloratadin hos pasienter med kronisk nyreinsuffisiens (CRI) ble sammenlignet med den hos friske forsøkspersoner i en enkeltdosestudie og en studie med gjentatt dosering. I enkeltdosestudien var desloratadineksponeringen ca. 2 og 2,5 ganger høyere hos forsøkspersoner med henholdsvis lett til moderat og alvorlig CRI, enn hos friske forsøkspersoner. I studien med gjentatt dosering ble steady state nådd etter dag 11, og sammenlignet med friske forsøkspersoner var desloratadineksponeringen ca. 1,5 ganger høyere hos forsøkspersoner med lett til moderat CRI og ca. 2,5 ganger høyere hos forsøkspersoner med alvorlig CRI. I begge studier var endringer i desloratadin og 3-hydroksydesloratadineksponeringen (AUC og $C_{\max}$) ikke klinisk relevante.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Desloratadin er den aktive hovedmetabolitten til loratadin. Prekliniske studier gjennomført med desloratadin og loratadin viste at det ikke er kvalitative eller kvantitative forskjeller i

toksisitetsprofilen til desloratadin og loratadin ved sammenlignbare nivåer av desloratadineksponering.

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet, karsinogenitet eller reproduksjons og utviklingstoksisitet. Samlet analyse av prekliniske og kliniske irritasjonsstudier med smeltetabletten indikerer at det er lite sannsynlig at denne formuleringen vil medføre en risiko for lokal irritasjon ved klinisk bruk. Fravær av karsinogenitet ble vist i studier gjennomført med desloratadin og loratadin.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpesoffer

Polakrilinkalium
Sitronsyremonohydrat (E330)
Jernoksid, rødt (E172)
Magnesiumstearat
Krysskarmellosenatrium
Tutti-fruttismak (inneholder også propylenglykol)
Aspartam (E951)
Cellulose, mikrokrySTALLINSK (E 460)
Mannitol (E421)
Kaliumhydroksid (til pH-justering) (E525)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemiddel krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Aluminium/avrivbar aluminiumsblisterpakninger
Pakninger med 10, 30, 50, 90 og 100 smeltetabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

2care4 Generics ApS
Stenhuggervej 12-14
6710 Esbjerg V
Danmark

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

19-12710

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 06. mars 2020

10. OPPDATERINGSDATO

01.12.2022