

デザレックス錠 5 mg に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は MSD 株式会社にあります。当該製品の適正使用の利用目的以外の営業目的に本資料を利用することはできません。

MSD 株式会社

CTD 第 1 部

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

MSD 株式会社

目次

	頁
図一覧.....	2
1.5.1 起原又は発見の経緯.....	3
1.5.2 品質・安定性試験の経緯.....	3
1.5.3 非臨床試験の経緯.....	3
1.5.4 臨床試験の経緯.....	4
1.5.5 開発の経緯.....	8

図一覧

	頁
図1.5: 1 デスロラタジンに関する開発の経緯図.....	9

1.5.1 起原又は発見の経緯

デスロラタジンは、アレルギー性鼻炎、蕁麻疹及び皮膚疾患（湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症）に伴うそう痒に対して2002年7月に本邦で承認され広く使用されているロラタジン（海外では1988年より市販）の主要活性代謝物である。

デスロラタジンは、ヒスタミン H_1 受容体に選択的に結合し、ロラタジンと質的に同等の薬理作用を有し、動物（マウス、モルモット）に投与した場合、ロラタジンの2.5～4倍の抗ヒスタミン作用を示す。デスロラタジンは、非鎮静性で長時間作用型の第二世代抗ヒスタミン薬であり、旧 Schering-Plough Corporation（現 Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A.）により創製、開発された。

1.5.2 品質・安定性試験の経緯

デスロラタジン錠は、有効成分としてデスロラタジンを5 mg 含有する錠剤として開発された[2.3.P.2 項]。

原薬であるデスロラタジンの安定性試験として、長期保存試験（25°C/60%RH）60ヵ月間及び加速試験（40°C/75%RH）12ヵ月間の結果が得られている。いずれの条件でも保存期間中に分解物の生成や品質の変化は認められていない。本結果に基づき、本品のリテスト期間を室温で■ヵ月と設定した[2.3.S.7 項]。

一方、製剤であるデスロラタジン錠については、市販品と同等の容器施栓系を用いて実施した長期保存試験（25°C/60%RH）30*ヵ月間、中間的試験（30°C/65%RH）24ヵ月間、加速試験（40°C/75%RH）6ヵ月間の結果が得られている。本結果に基づき、本剤の有効期間を室温で24*ヵ月と設定した[2.3.P.8 項]。

1.5.3 非臨床試験の経緯

薬効薬理及び副次的薬理・安全性薬理試験

デスロラタジンの本邦での開発の開始までに、効力を裏付ける薬理試験としてヒトヒスタミン H_1 受容体に対する親和性、抗ヒスタミン作用及びアレルギー性炎症に対する作用について検討していた。また、副次的薬理試験として鎮静作用及び抗ヒスタミン作用の選択性、並びに心毒性に関する詳細な検討を含む安全性薬理試験を実施していた。

薬物動態試験

毒性及びがん原性試験で使用された動物種（マウス、ラット、ウサギ、サル）を用いて、非臨床薬物動態試験及びトキシコキネティクス試験を実施した。また、薬物相互作用の可能性についても *in vitro* で検討した。非臨床薬物動態試験は、医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（GLP）下では実施しなかった。トキシコキネティクス試験は、バリデーション実施済みの分析法を用いて GLP 下で実施した。各動物種に単回及び反復投与したときの薬物動態プロファイル、分布（ラットにおける総放射能のみ）、及び血漿蛋白結合率（血清蛋白質はヒトのみ検討）について検討した。さらに、*in vitro* 及び *in vivo* における代謝プロファイル及び代謝に寄与する酵素につ

いて検討し、並びに放射標識した被験薬を単回投与した際の回収率を求めることにより排泄についても検討した。いずれの非臨床薬物動態試験も、本邦臨床試験の開始前に終了した。

毒性試験

デスロラタジンの単回投与（急性）毒性について、マウス、ラット及びサルを用いた試験で評価した。反復投与毒性については、デスロラタジンとロラタジンを用いて、3ヵ月間投与までのラット及びサルの毒性比較試験で検討した。デスロラタジンの3ヵ月間投与を超える反復投与毒性に関しては、3ヵ月間投与までの毒性比較試験でデスロラタジンの毒性プロファイルがロラタジンと同様であったことから、デスロラタジンの十分な曝露量が得られているロラタジンを用いた6～17ヵ月間投与毒性試験の成績でデスロラタジンの長期曝露による毒性を評価した。遺伝毒性について、細菌を用いた復帰突然変異試験、ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験及びマウス小核試験を実施した。がん原性については、マウスを用いてデスロラタジンのがん原性試験を実施した。ラットを用いたデスロラタジンのがん原性試験を実施していないが、デスロラタジンの十分な曝露量が得られているロラタジンを用いたラットのがん原性試験の成績でラットにおけるデスロラタジンのがん原性を評価した。生殖発生毒性について、ラットの受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ラット及びウサギの胚・胎児発生に関する試験、ラットの出生前及び出生後の発生並びに母体機能に関する試験を実施した。いずれの毒性試験も、本邦臨床試験の開始前に終了した。

1.5.4 臨床試験の経緯

1.5.4.1 海外臨床試験の概要

臨床薬理試験

デスロラタジンの臨床薬理試験として、非日本人健康被験者を対象とした第Ⅰ相試験が1997年以降に順次、海外で実施された。デスロラタジン20 mgまでの単回及び反復経口投与試験（I97-248、C98-214及びC98-013試験）ではデスロラタジン2.5～20 mgでのデスロラタジンの薬物動態の線形性が確認された。デスロラタジン及びロラタジンの反復経口投与試験（P00117試験）では、デスロラタジン5 mg及びロラタジン10 mgをそれぞれ経口投与した際のデスロラタジンの曝露量がほぼ同程度であることが確認された。¹⁴C 標識デスロラタジン10 mgを健康男性被験者に投与したマスバランス試験（C98-097試験）の結果、デスロラタジンの吸収は良好で、主として3位水酸化デスロラタジン及びそのグルクロン酸抱合体へと代謝され、投与放射能の大半は尿（41%）及び糞中（47%）に代謝物として排泄されることが示された。

高用量心電図評価試験（C98-357試験）では、デスロラタジン45 mgの1日1回10日間までの反復経口投与における安全性及び良好な忍容性が確認され、海外承認用量（5 mg）よりも9倍高い用量でQTc間隔への影響は見られないことが示唆された。

内因性の変動要因として、性別及び人種（C98-356試験）、年齢（65歳以上の高齢者を含む：P00275試験、12歳以上の小児健康被験者を含む：P01228試験）、肝機能（C98-354試験及びP00272試験）及び腎機能（C98-355試験及びP03312試験）の影響を検討した。その結果、人種、性別及び年齢

はデスロラタジンの薬物動態に臨床的に意味のある影響を及ぼさないことが示された。また、肝機能及び腎機能の低下により、デスロラタジンの曝露量が健康被験者と比べ高値となったが、忍容性に問題はなかった。

外因性の変動要因として、デスロラタジンに対する食事（C98-215試験及び P01379試験）及びグレープフルーツジュース（P01380試験）の影響、並びに、デスロラタジンとケトコナゾール、エリスロマイシン、アジスロマイシン、フルオキセチン及びシメチジンとの薬物相互作用（P01429、C98-352、C98-353、P01381、P01378及び P01868試験）を検討した。その結果、食事及びグレープフルーツジュース、並びに、薬物相互作用を検討した他剤との併用は、デスロラタジンの薬物動態に臨床的に意味のある影響を及ぼさないことが示された。

健康被験者及びアレルギー症状を有する被験者を対象とする薬力学評価試験（P01196試験及び P01426試験）では、デスロラタジンの膨疹及び発赤反応に対する抑制効果が確認され、さらに、反復投与によりタキフィラキシーが惹起されないことが示された。

デスロラタジンの精神運動機能への影響を評価した（I98-552、C98-335、C98-606及び P00090及び C98-551試験）結果、デスロラタジン5 mgの単回投与は自動車運転能力に影響せず、デスロラタジン5～7.5 mgの単回投与は薬剤によって誘発される日中の眠気に影響しないことが示された。

第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験

海外では前述の第Ⅰ相試験後に、12歳以上の季節性アレルギー性鼻炎、通年性アレルギー性鼻炎及び蕁麻疹の患者を対象として、第Ⅱ相又は第Ⅲ相試験が順次実施された。デスロラタジンは、ロラタジン投与後の代謝物としてのデスロラタジンを経験した広範な非臨床及び臨床試験に加えて、デスロラタジンそのものを投与した非臨床及び臨床試験結果に基づき、海外では2001年に上市した。米国では、2001年に季節性アレルギー性鼻炎の適応が、また、2002年に慢性特発性蕁麻疹及びアレルギー性鼻炎（通年性及び季節性アレルギー性鼻炎）の適応が承認された。欧州連合（European Union, EU）では、2001年にアレルギー性鼻炎及び慢性特発性蕁麻疹の適応が承認され、その後、2008年に慢性特発性蕁麻疹から蕁麻疹への適応拡大が承認された。なお、アレルギー性鼻炎は、Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma（ARIA）ガイドライン[資料5.4: 16]では、間欠性アレルギー性鼻炎と持続性アレルギー性鼻炎に分類されている。これに関連して、2006年、デスロラタジンのEUの添付文書を改訂し、アレルギー性鼻炎の適応に間欠性アレルギー性鼻炎及び持続性アレルギー性鼻炎が含まれることを明記した。間欠性アレルギー性鼻炎及び持続性アレルギー性鼻炎に対しては、その後、これらの患者を対象とした第Ⅲ相試験 [2.7.6.3.21項] [2.7.6.3.22項]をそれぞれ実施し、デスロラタジンの有効性が裏づけられている。

今回、本邦で製造販売承認申請するデスロラタジン（錠剤）は、2015年7月現在、米国、欧州をはじめとする120以上の国や地域で、通年性及び季節性アレルギー性鼻炎、並びに慢性特発性蕁麻疹の症状緩和を適応として承認されている。また、錠剤以外に、100以上の国や地域でシロップ剤（6ヵ月以上の小児又は成人）、30以上の国や地域で口腔内崩壊錠（12歳以上の小児又は成人）も承認されている。

1.5.4.2 国内臨床試験の概要

本邦でのデスロラタジンの臨床開発は、デスロラタジンが日本人患者においてもアレルギー性鼻炎及び蕁麻疹、皮膚疾患（湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症）に伴うそう痒に対する有効性、安全性及び忍容性を有することを確認する目的で2012年より開始した。

臨床薬理試験

海外の臨床薬理及び臨床試験成績を踏まえ、2012年より日本人健康被験者を対象とした第Ⅰ相試験（P191試験）を実施した。

非日本人被験者（P00117試験）ではデスロラタジンの海外承認用量である5 mg 及びロラタジン10 mg 投与時のデスロラタジンの曝露量がほぼ同程度となることが確認されていたことから、日本人健康被験者を対象とする単回及び反復経口投与試験（P191試験）では、日本人と非日本人の薬物動態の比較のためデスロラタジン2.5、5又は10 mg 及びロラタジン10 mg を単回投与、並びにデスロラタジン5 mg を1日1回10日間反復投与した。その結果、デスロラタジン10 mg までの単回投与及び5 mg 1日1回10日間反復投与の安全性及び忍容性が確認され、定常状態におけるデスロラタジンの薬物動態は日本人被験者と非日本人被験者の間で類似していた。また、日本人被験者にデスロラタジン5 mg を単回投与した際のデスロラタジンの曝露量は、ロラタジン10 mg を単回投与した際のデスロラタジンの曝露量と概して類似しており、この結果は非日本人で得られた結果と一貫するものであった。

第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験

日本人健康被験者を対象とした第Ⅰ相試験（P191試験）及び海外臨床試験結果を踏まえ、国内試験として、2つの第Ⅲ相検証的試験（P200試験：通年性アレルギー性鼻炎患者対象、P201試験：慢性蕁麻疹患者対象）及び1つの第Ⅲ相長期投与試験（P202試験：湿疹・皮膚炎及び皮膚そう痒症患者対象）を計画した。これらの試験の実施にあたって、20 年 月 日実施の独立行政法人医薬品医療機器総合機構との医薬品 相談（ ）において、試験デザインの適切性を事前に協議した。その結果

助言があった。

この協議結果に基づき、第Ⅲ相検証的試験（P200試験及び P201試験）ではデスロラタジンの有効性及び至適用量を検討するため、デスロラタジン5 mg 及び10 mg の2用量を設定し、デスロラタジンのプラセボに対する優越性を検証することとした。

通年性アレルギー性鼻炎患者を対象とした第Ⅲ相検証的試験（P200試験）では、デスロラタジ

ン5 mg 及び10 mg の安全性及び忍容性は良好であった。有効性については、投与3日後における4鼻症状スコア合計のベースラインからの変化量では、デスロラタジン群はプラセボ投与と比較して統計的に有意な改善を示したが、主要評価項目である投与2週後における4鼻症状スコア合計のベースラインからの変化量では、プラセボ投与に対する優越性を示すことはできなかった。また、副次評価項目についても投与2週後におけるスコアの変化量は各投与群で類似しており、統計的に有意な差は認められなかった。よって、P200試験ではデスロラタジンのアレルギー性鼻炎に対する有効性を正しく説明できる情報を得ることはできなかった[2.7.6.3.1項]。

慢性蕁麻疹患者を対象とした第Ⅲ相検証的試験（P201試験）では、投与2週後における痒みスコアと発斑スコアの合計のベースラインからの変化量をデスロラタジン5 mg 群及び10 mg 群とプラセボ群との間で比較し、デスロラタジンの有効性を評価した。その結果、慢性蕁麻疹の症状改善効果について、デスロラタジン5 mg 群及び10 mg 群のプラセボ群に対する優越性が検証されたことから、デスロラタジン5 mg 及び10 mg の有効性が確認された。また、デスロラタジン5 mg 及び10 mg の安全性及び忍容性は良好であった[2.7.6.3.3項]。

湿疹・皮膚炎及び皮膚そう痒症を対象とした第Ⅲ相長期投与試験（P202試験）において、デスロラタジン5 mg を1日1回投与した場合の投与2週後の痒みスコアの合計のベースラインからの変化量を用い、湿疹・皮膚炎群及び皮膚そう痒症群の各疾患群に対するデスロラタジンの有効性を評価した。また、湿疹・皮膚炎群及び皮膚そう痒症群の各疾患群で、デスロラタジン5 mg 又は10 mg（増量時）を1日1回8～12週間投与した場合の安全性及び忍容性を検討した。その結果、湿疹・皮膚炎及び皮膚搔痒症において、デスロラタジン5 mg 1日1回2週間投与により各疾患の痒みスコアの合計は、ベースラインに比較して改善がみられた。また、デスロラタジン5 mg 又は10 mg（増量時）1日1回8～12週間投与の有効性は持続し、安全性及び忍容性は良好であった[2.7.6.4.1項]。

P201試験の有効性評価において、デスロラタジン5 mg 群のプラセボ群に対する優越性が検証されたこと、また、P202試験の主要な有効性評価でもデスロラタジン5 mg 投与によりベースラインに比較して統計的に有意な改善が認められたこと、及び日本人へのデスロラタジン5 mg 投与により良好な安全性プロファイルが示されたことを踏まえ、デスロラタジンの至適用量は5 mg の1日1回投与が適切と考えた。

季節性アレルギー性鼻炎患者を対象とした第Ⅲ相検証的試験（P204試験）では、デスロラタジン5 mg の有効性、安全性及び忍容性を評価した。主要評価項目として2週間投与後における4鼻症状スコア合計（治療期13日間の平均）のベースライン（症状観察期における治療期前3日間の平均）からの変化量を、デスロラタジン5 mg 群とプラセボ群の間で比較した結果、デスロラタジン5 mg 群のプラセボ群に対する優越性が示されたことから、デスロラタジン5 mg のアレルギー性鼻炎に対する有効性が確認された。また、本試験においてもデスロラタジン5 mg の安全性及び忍容性は良好であった[2.7.6.3.2項]。

以上のとおり、デスロラタジン5 mg 1日1回投与は、日本人（12歳以上の小児又は成人）のアレルギー性鼻炎、蕁麻疹及び皮膚疾患（湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症）に伴うそう痒に対して有効であり、また、安全で忍容性は良好であることが確認された。

1.5.5 開発の経緯

本剤に関する開発の経緯図を[図1.5: 1]に示す。

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

試験項目	
品質試験 (製造年月 を記載)	原薬：長期保存試験、加速試験
	製剤：長期保存試験、中間的試験 加速試験
薬理 試験	薬効薬理試験
	副次的薬理・安全性薬理試験
薬物動態試験	
毒性 試験	単回投与毒性
	反復投与毒性
	遺伝毒性
	がん原性
	生殖発生毒性
	局所刺激性（該当なし）
	その他
第Ⅰ相 試験	生物薬剤学試験
	薬物動態及び初期忍容性試験
	内因性要因検討試験
	外因性要因検討試験
	薬力学試験

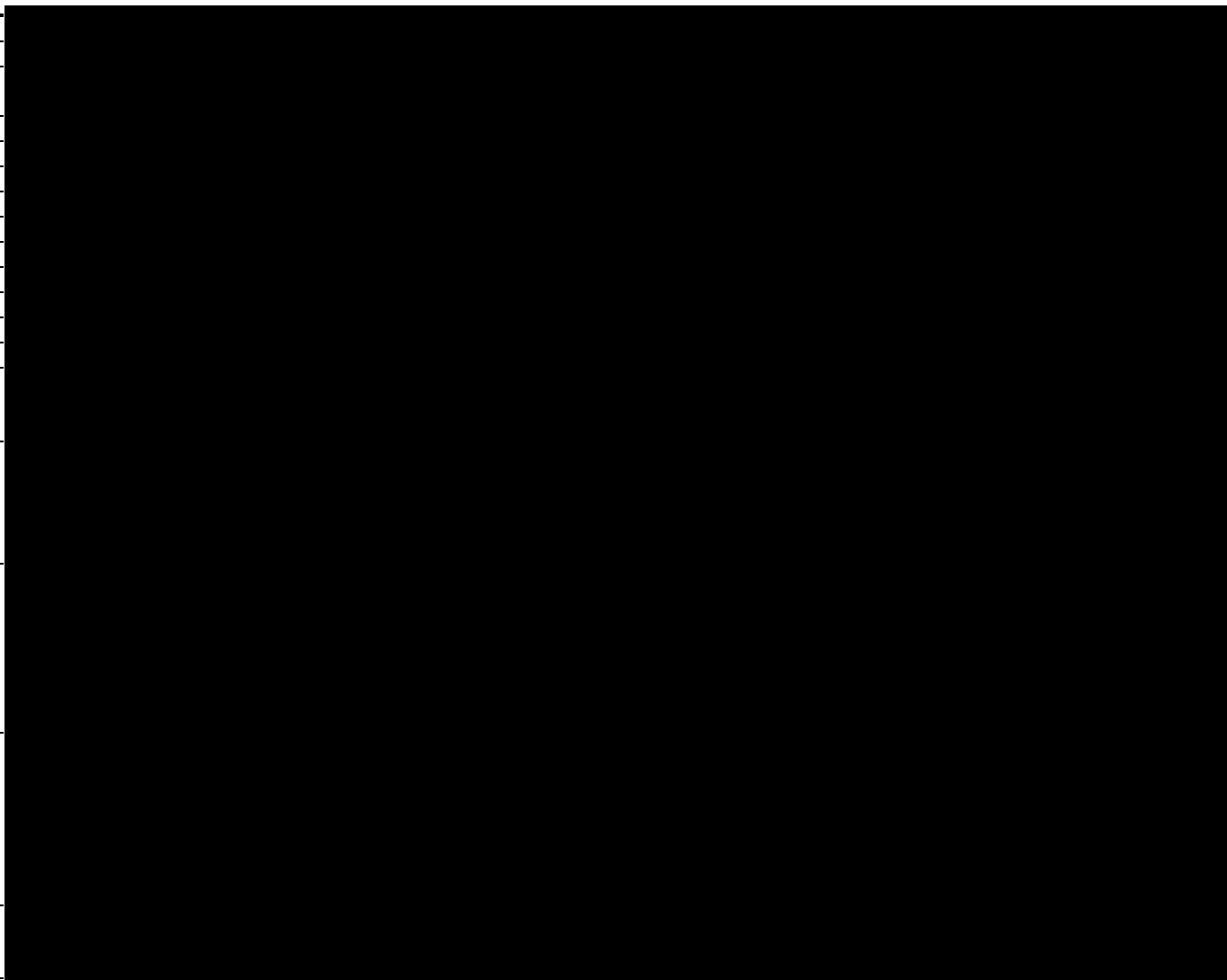


図 1.5: 1 デスロラタジンに関する開発の経緯図（1999～2009 年）

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

試験項目	
第Ⅱ相試験	薬力学試験
	季節性アレルギー性鼻炎患者を対象とした第Ⅱ相試験
第Ⅲ相試験	季節性アレルギー性鼻炎患者を対象とした第Ⅲ相試験
	通年性アレルギー性鼻炎患者を対象とした第Ⅲ相試験
	間欠性アレルギー性鼻炎患者を対象とした第Ⅲ相試験
	持続性アレルギー性鼻炎患者を対象とした第Ⅲ相試験
	慢性特発性蕁麻疹患者を対象とした第Ⅲ相試験
	皮膚疾患に伴うそう痒患者を対象とした第Ⅲ相試験
	アトピー性皮膚炎患者を対象とした第Ⅲ相試験
	慢性特発性蕁麻疹患者を対象とした第Ⅲ相試験
第Ⅳ相試験	慢性特発性蕁麻疹患者を対象とした第Ⅳ相試験

図 1.5: 1 デスロラタジンに関する開発の経緯図（19■■～20■■年）（続き）

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

試験項目	
品質試験（製造年月＋保存期間を記載）	原薬：長期保存試験、加速試験 製剤：長期保存試験、中間的試験、加速試験
薬理試験	薬効薬理試験 副次的薬理・安全性薬理試験
薬物動態試験	
毒性試験	単回投与毒性
	反復投与毒性
	遺伝毒性
	がん原性
	生殖発生毒性
	局所刺激性（該当なし）
	その他
第Ⅰ相試験	生物薬剤学試験
	薬物動態及び初期忍容性試験
	内因性要因検討試験
	外因性要因検討試験
	薬力学試験
第Ⅱ相試験	季節性アレルギー性鼻炎患者を対象とした第Ⅱ相試験
第Ⅲ相試験	季節性アレルギー性鼻炎患者を対象とした第Ⅲ相試験
	通年性アレルギー性鼻炎患者を対象とした第Ⅲ相試験
	間欠性アレルギー性鼻炎患者を対象とした第Ⅲ相試験
	持続性アレルギー性鼻炎患者を対象とした第Ⅲ相試験
	慢性特発性蕁麻疹患者を対象とした第Ⅲ相試験
	皮膚疾患に伴うそう痒患者を対象とした第Ⅲ相試験
	アトピー性皮膚炎患者を対象とした第Ⅲ相試験
	慢性特発性蕁麻疹患者を対象とした第Ⅳ相試験
第Ⅳ相試験	慢性特発性蕁麻疹患者を対象とした第Ⅳ相試験

図 1.5:1 デスロラタジンに関する開発の経緯図（2011～2015 年）（続き）

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

CTD 第 1 部

1.6 外国における使用状況等に関する資料

MSD 株式会社

目次

	頁
表一覧.....	2
1.6.1. 外国における使用状況等.....	3
1.6.2. 外国の添付文書等.....	5
1.6.2.1. 外国の添付文書の概要（和訳）	5
1.6.2.2. 外国の添付文書（原文）及び企業中核データシート（Company Core Datasheet） （原文）	18

表一覧

	頁
表1.6: 1 海外での主な承認状況	4

1.6.1. 外国における使用状況等

2015年7月現在、デスロラタジンは米国、欧州連合（EU）（英国、ドイツ、フランス等）、カナダ（処方箋の必要がない医薬品として承認されている）等を含む120以上の国や地域で承認されている。米国、EU 及びカナダでの承認状況を[表1.6: 1]に示す。

表 1.6: 1 海外での主な承認状況

国名	販売名	承認年月日*	剤型・含量	効能・効果	用法・用量
米国	• CLARINEX® Tablets • CLARINEX® Oral Solution	2001年12月21日	• 錠剤・5 mg • 経口液剤・0.5 mg/mL	• 季節性アレルギー性鼻炎の鼻症状及び非鼻症状の緩和 • 通年性アレルギー性鼻炎の鼻症状及び非鼻症状の緩和 • 慢性特発性蕁麻疹のそう痒症の緩和、蕁麻疹の個数の減少、及び蕁麻疹の大きさの縮小	• 錠剤 12歳以上：1日1回1錠を服用する。 • 経口液剤 12歳以上：1日1回小さじ2杯（10 mL 中に5 mg 含有）を服用する。 6～11歳：1日1回小さじ1杯（5 mL 中に2.5 mg 含有）を服用する。 12ヵ月～5歳：1日1回小さじ½杯（2.5 mL 中に1.25 mg 含有）を服用する。 6～11ヵ月：1日1回2 mL（1 mg）を服用する。
EU	• Aeries 5 mg film-coated tablets • Aeries 2.5 mg orodispersible tablets • Aeries 5 mg orodispersible tablets • Aeries 0.5 mg/mL oral solution	2001年1月15日	• フィルムコーティング錠・5 mg • 口腔内崩壊錠・2.5 mg 及び5 mg • 経口液剤・0.5 mg/mL	• アレルギー性鼻炎 • 蕁麻疹	• フィルムコーティング錠5 mg 成人及び小児（12歳以上）：1日1回1錠を服用する。 • 口腔内崩壊錠2.5 mg 成人及び小児（12歳以上）：1日1回2錠を服用する。 小児（6歳以上11歳以下）：1日1回1錠を服用する。 • 口腔内崩壊錠5 mg 成人及び小児（12歳以上）：1日1回1錠を服用する。 • 経口液剤 成人及び小児（12歳以上）：1日1回10 mL（5 mg）を服用する。 小児（1歳以上5歳以下）：1日1回2.5 mL（1.25 mg）を服用する。 小児（6歳以上11歳以下）：1日1回5 mL（2.5 mg）を服用する。
カナダ	• AERIUS® • AERIUS KIDS®	2001年5月29日	• 錠剤・5 mg • シロップ剤・0.5 mg/mL	• アレルギー性鼻炎に伴う複数の鼻症状及び非鼻症状 • 慢性特発性蕁麻疹に伴う症状	• 錠剤 成人及び小児（12歳以上）：1日1回1錠を服用する。 • シロップ剤 小児（2歳以上5歳以下）：1日1回2.5 mL（1.25 mg）を服用する。 小児（6歳以上11歳以下）：1日1回5 mL（2.5 mg）を服用する。

*：複数の効能・効果のうちの最初の承認日

1.6.2. 外国の添付文書等

米国、EU 及びカナダの添付文書を要約し、原文を添付する。また、企業中核データシート (Company Core Datasheet) の原文を添付する。

1.6.2.1. 外国の添付文書の概要 (和訳)

米国、EU 及びカナダの添付文書を要約する。販売名／販売会社名、剤型・含量、効能・効果、用法・用量、禁忌、警告、使用上の注意、薬物相互作用、有害事象、特殊集団への投与、過量投与について記載する。

1.6.2.1.1. 米国添付文書の概要 (和訳)

販売名／販売会社名

CLARINEX[®] Tablets/ Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA

CLARINEX[®] Oral Solution/ Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA

剤型・含量

錠剤 1錠中にデスロラタジンとして5 mg を含有する。

経口液剤 1 mL 中にデスロラタジンとして0.5 mg を含有する。

以下、CLARINEX[®] 5 mg 錠について記載する。なお、CLARINEX[®] 5 mg 錠の適応年齢は12歳以上である。

効能・効果

デスロラタジンは、以下を適応とする。

- ・ 季節性アレルギー性鼻炎の鼻症状及び非鼻症状の緩和
- ・ 通年性アレルギー性鼻炎の鼻症状及び非鼻症状の緩和
- ・ 慢性特発性蕁麻疹のそう痒症症状の緩和、蕁麻疹の個数の減少、及び蕁麻疹の大きさの縮小

用法・用量

デスロラタジンは、食事の有無を問わずに投与できる。

12歳以上の患者：

錠剤 (5 mg 錠) の用法用量は、1日1回1錠を経口投与である。

肝機能障害又は腎機能障害を有する患者：

肝機能障害又は腎機能障害を有する成人患者では、薬物動態データに基づき、隔日1錠（5 mg）の開始用量が推奨される。ただし、肝機能障害又は腎機能障害を有する小児に対する用法用量は、データがないため確立されていない。

警告・使用上の注意

デスロラタジンの投与後に、発疹、そう痒症、蕁麻疹、浮腫、呼吸困難及びアナフィラキシー等の過敏症反応が報告されている。このような反応が発現した場合はデスロラタジンによる治療を中止し、代替治療を検討すること。

禁忌

デスロラタジン、デスロラタジンの添加物又はロラタジンに過敏症の患者

有害事象

以下の有害事象については、添付文書の他項で詳細を述べる。

- 過敏症反応

1) 臨床試験による経験

臨床試験は様々な状況下で実施されたため、デスロラタジンの臨床試験で認められた有害事象の発現率を他剤で実施された臨床試験の有害事象発現率と直接比較することはできない。また、これらの発現率は臨床現場で認められるものを反映しない場合がありうる。

- 12歳以上の患者

アレルギー性鼻炎：

プラセボ対照反復投与試験において、12歳以上の患者2,834例が1日2.5～20 mg の用量のデスロラタジン（錠剤）を投与された。このうち、1,655例が1日推奨用量である5 mg を投与された。1日5 mg を投与された患者における有害事象の発現率は、デスロラタジン（錠剤）を投与された患者とプラセボを投与された患者で同程度であった。有害事象により早期中止した患者の割合は、デスロラタジン群2.4%、プラセボ群2.6%であった。これらの試験において、デスロラタジンを投与された患者に重篤な有害事象は認められなかった。デスロラタジン（錠剤）の1日推奨用量（1日1回5 mg）を投与された患者の2%以上に報告され、かつプラセボよりもデスロラタジン（錠剤）でよくみられたすべての有害事象を表1に示す。

表 デスロラタジン（錠剤）を投与された12才以上のアレルギー性鼻炎患者の
2%以上に報告された有害事象の発現率

有害事象	デスロラタジン 5 mg (n=1,655)	プラセボ (n=1,652)
感染症および寄生虫症 咽頭炎	4.1%	2.0%
神経系障害 傾眠	2.1%	1.8%
胃腸障害 口内乾燥	3.0%	1.9%
筋骨格系および結合組織障害 筋肉痛	2.1%	1.8%
生殖系および乳房障害 月経困難症	2.1%	1.6%
一般・全身障害および投与部位の状態 疲労	2.1%	1.2%

臨床検査値及び心電図異常の頻度及び程度は、デスロラタジンを投与された患者とプラセボを投与された患者で同程度であった。

性別、年齢又は人種によって区分された患者の部分集団で有害事象に差は認められなかった。

慢性特発性蕁麻疹：

慢性特発性蕁麻疹を対象としたプラセボ対照反復投与試験において、12歳以上の患者211例がデスロラタジン（錠剤）を投与され、205例がプラセボを投与された。デスロラタジン（錠剤）を投与された患者の2%以上に報告され、プラセボよりもデスロラタジン（錠剤）でよくみられた有害事象[デスロラタジン（錠剤）での発現率、プラセボでの発現率]は、頭痛（14%、13%）、悪心（5%、2%）、疲労（5%、1%）、浮動性めまい（4%、3%）、咽頭炎（3%、2%）、消化不良（3%、1%）及び筋肉痛（3%、1%）であった。

2) 市販後の使用経験

デスロラタジンの市販期間中に、頻脈、動悸、まれに過敏症反応（発疹、そう痒症、蕁麻疹、浮腫、呼吸困難及びアナフィラキシーなど）、精神運動亢進、運動障害（ジストニア、チック、錐体外路症状）、痙攣発作及びビリルビンを含む肝酵素増加、並びに、非常にまれに肝炎の有害事象が自発的に報告された。ただし、自発報告であるため母集団の人数が不明であり、有害事象の発現頻度の推定やデスロラタジン曝露との因果関係の判定は必ずしも正確とは限らない。

薬物相互作用

1) チトクローム P450 3A4の阻害剤

デスロラタジンとケトコナゾール、エリスロマイシン又はアジスロマイシンを併用した際、

デスロラタジン及び3位水酸化デスロラタジンの血漿中濃度は増加したが、デスロラタジンの安全性プロファイルに臨床的に意味のある変動はみられなかった。

2) フルオキセチン

デスロラタジンと選択的セロトニン再取り込み阻害薬（SSRI）であるフルオキセチンを併用した際、デスロラタジン及び3位水酸化デスロラタジンの血漿中濃度は増加したが、デスロラタジンの安全性プロファイルに臨床的に意味のある変動はみられなかった。

3) シメチジン

デスロラタジンとヒスタミン H₂受容体遮断薬であるシメチジンを併用した際、デスロラタジン及び3位水酸化デスロラタジンの血漿中濃度は増加したが、デスロラタジンの安全性プロファイルに臨床的に意味のある変動はみられなかった。

特殊集団への投与

1) 妊婦

薬剤胎児危険度分類基準：C

妊婦を対象とした適切かつ十分にコントロールされた試験は実施されていない。非臨床の生殖試験が常にヒトでの反応を予測できるとは限らないため、明らかに必要とされる場合のみ、妊娠中にデスロラタジンを使用すること。

ラット又はウサギに、それぞれヒトの1日の推奨経口用量での血中濃度－時間曲線下面積（AUC）の約210倍及び約230倍のデスロラタジンを投与したところ、催奇形性は認められなかった。しかし、雌ラットを用いた別の試験において、ヒトの1日の推奨経口用量での AUC の約120倍で、着床前死亡の増加、並びに着床数及び胎児数の減少が認められた。ラットにおいて、ヒトの1日の推奨経口用量での AUC の約50倍以上で、出生児の低体重及び正向反射獲得の遅れが報告された。ヒトの1日の推奨経口用量の AUC の約7倍のデスロラタジン投与は、ラットの出生児の成長に影響を及ぼさなかった。AUC の比較には、ウサギにおいてはデスロラタジンへの曝露量を、ラットにおいてはデスロラタジンとその代謝物の曝露量の合計を参照した。

2) 授乳婦

デスロラタジンは母乳中へ移行する。したがって、デスロラタジンのベネフィットと乳児に起こり得るリスクを考慮した上で、授乳を中止するか、デスロラタジンの投与を中止するかを決定すること。

3) 小児への使用

小児での経口服液剤の推奨用量は、成人及び小児被験者におけるデスロラタジンの血漿中濃度の比較に基づいている。経口服液剤の安全性は、3つのプラセボ対照試験の6ヵ月～11歳の小児

被験者246例で確認された。季節性及び通年性アレルギー性鼻炎並びに慢性特発性蕁麻疹の経過とデスロラタジンの効果は、小児及び成人集団で十分に類似しており、成人の有効性データを小児患者に外挿することは可能である。これらの年齢群における経口液剤の有効性は、成人を対象とした適切かつ十分にコントロールされたデスロラタジンの試験結果でも示された。6ヵ月未満の小児患者におけるデスロラタジンの錠剤又は経口液剤の安全性及び有効性は確立されていない。

4) 高齢者への使用

デスロラタジンの臨床試験では、高齢者と非高齢者が異なる反応を示すかどうかを評価するためには、65歳以上の被験者数が十分ではなかった。その他、臨床経験の報告からは、高齢者と非高齢者との間に差は特定されていない。高齢者では、一般的に、肝、腎又は心機能の低下が多く認められ、また、合併症又はその他の薬物療法の頻度が高いことから、高齢患者の用量選択には注意が必要である。

5) 腎機能障害

腎機能障害を有する患者に使用する際には用量調節が推奨される。

6) 肝機能障害

肝機能障害を有する患者に使用する際には用量調節が推奨される。

過量投与

過量投与が認められた場合には、吸収されていない薬物を除去するため、標準的手段を検討すること。対症療法及び支持療法が推奨される。デスロラタジン及び3位水酸化デスロラタジンは血液透析によって除去されない。

急性過量投与に関する情報は、市販後有害事象報告及びデスロラタジンの製品開発中に実施された臨床試験から得られた経験に限定される。用量反応試験において、デスロラタジン10 mg/日及び20 mg/日の用量で傾眠が報告された。

別の試験では、デスロラタジン45 mg を1日1回10日間投与された健康男性及び女性被験者において、デスロラタジンと臨床的に意味のある有害事象は報告されなかった。

ラットでは、250 mg/kg 以上の経口用量で死亡が認められた（デスロラタジン及びデスロラタジン代謝物の推定曝露量は、ヒトの1日の推奨経口用量での AUC の約120倍であった）。マウスでの経口致死量の中央値は353 mg/kg であった（デスロラタジンの推定曝露量は、mg/m² 換算でヒトの1日の経口用量の約290倍であった）。サルにおいて、最大250 mg/kg の経口用量で死亡は認められなかった（デスロラタジンの推定曝露量は、mg/m² 換算でヒトの1日の経口用量の約810倍であった）。

1.6.2.1.2. EU 添付文書の概要（和訳）

販売名／販売会社名

Aerius 5 mg film-coated tablets/ Merck Sharp & Dohme Limited
Aerius 2.5 mg orodispersible tablets/ Merck Sharp & Dohme Limited
Aerius 5 mg orodispersible tablets/ Merck Sharp & Dohme Limited
Aerius 0.5 mg/mL oral solution/ Merck Sharp & Dohme Limited

剤型・含量

Aerius 5 mg フィルムコーティング錠 1錠中にデスロラタジンとして5 mg を含有する。
Aerius 2.5 mg 口腔内崩壊錠 1錠中にデスロラタジンとして2.5 mg を含有する。
Aerius 5 mg 口腔内崩壊錠 1錠中にデスロラタジンとして5 mg を含有する。
Aerius 0.5 mg/mL 経口液剤 1 mL 中にデスロラタジンとして0.5 mg を含有する。

以下、Aerius 5 mg フィルムコーティング錠について記載する。なお、Aerius 5 mg フィルムコーティング錠の適応年齢は12歳以上である。

効能・効果

Aerius 5 mg フィルムコーティング錠は、成人及び小児（12歳以上）患者を対象に以下に伴う症状の緩和を適応とする。

- ・ アレルギー性鼻炎
- ・ 蕁麻疹

用法・用量

・ 用量

成人及び小児（12歳以上）患者：

Aerius 5 mg フィルムコーティング錠の用法用量は、1日1回1錠である。

間欠性アレルギー性鼻炎（アレルギー症状が認められる期間が週4日未満又は4週間未満）は、患者の病歴に従って管理すること。また、症状が回復した場合は治療を中断し、再発した場合は再開することが可能である。

持続性アレルギー性鼻炎（アレルギー症状が認められる期間が週4日以上又は4週間以上）では、アレルゲンの曝露期間中は治療を継続してもよい。

小児患者：

12～17歳の小児患者における臨床試験でのデスロラタジンの有効性に関する使用経験は限られている。

12歳未満の小児患者におけるデータは得られておらず、Aerius 5 mg フィルムコーティング錠の有効性及び安全性は確立されていない。

- 用法

食事の有無を問わず、経口投与する。

禁忌

デスロラタジンの有効成分、添加物又はロラタジンへの過敏症

警告

重度の腎機能障害を有する患者におけるデスロラタジンの使用には注意すること。

ガラクトース不耐症、Lapp 乳糖分解酵素欠乏症又はグルコース・ガラクトース吸収不良症のまれな先天性異常を有する患者は、デスロラタジンを使用しないこと。

薬物相互作用

デスロラタジン（錠剤）とエリスロマイシン又はケトコナゾールを併用した臨床試験において、臨床的に意味のある相互作用は認められなかった。

- 小児

相互作用を検討した臨床試験は、成人のみで実施された。

デスロラタジン（錠剤）とアルコールを併用した臨床薬理試験において、デスロラタジン（錠剤）はアルコールの機能障害作用を増強させなかった。しかしながら、市販後にアルコール不耐性及びアルコール中毒の症例が報告されている。したがって、アルコールと併用する場合には注意するよう推奨される。

妊婦及び授乳婦

- 妊娠

妊婦に関する多くのデータ（1000件超）からは、催奇形性はなく、また、胎児又は新生児への毒性は認められていない。非臨床試験において、生殖毒性への直接的又は間接的な悪影響は認められなかった。予防措置として、妊娠中のデスロラタジンの使用は避けることが望ましい。

- 授乳

デスロラタジン投与された女性の母乳栄養新生児又は乳児において、デスロラタジンが確認されている。新生児又は乳児へのデスロラタジンの影響は不明である。授乳の有益性と女性への治療の有益性を考慮した上で、授乳を中止するか、デスロラタジンによる治療を中止するかを決定すること。

- 受胎能力

男性及び女性の受胎能力に関するデータは得られていない。

自動車の運転及び機械作業への影響

臨床試験において、デスロラタジンの自動車の運転及び機械作業への影響は認められなかった。ほとんどの患者に傾眠が発現しないことを患者に伝えるべきである。しかし、すべての医薬品への反応には個人差があるため、個々の医薬品への反応が確立するまで、自動車の運転や機械作業などの精神的敏捷性を要する活動に従事しないことが推奨される。

好ましくない作用 (Undesirable effects)

- 安全性プロファイルの要約

アレルギー性鼻炎及び慢性特発性蕁麻疹を含む幅広い適応を対象とした臨床試験において、5 mg/日の推奨用量で、デスロラタジン（錠剤）の好ましくない作用がプラセボと比較して3% 高く発現した。プラセボと比較して最も多く認められた有害事象は、疲労（1.2%）、口内乾燥（0.8%）及び頭痛（0.6%）であった。

- 小児

12～17歳の小児患者578例を対象とした臨床試験において、最も多く認められた有害事象は頭痛であり、デスロラタジンで5.9%、プラセボで6.9%の発現率であった。

- 有害事象の一覧表

臨床試験でプラセボよりも高頻度に認められた有害事象及び市販後に報告されたその他の好ましくない作用を以下の表に示す。発現頻度は、非常によくみられる（1/10以上）、よくみられる（1/100以上～1/10未満）、あまりみられない（1/1,000以上～1/100未満）、まれ（1/10,000以上～1/1,000未満）、非常にまれ（1/10,000未満）及び頻度不明（根拠データが得られていない）に分類した。

器官別大分類	発現頻度	有害事象
精神障害	非常にまれ	幻覚
神経系障害	よくみられる 非常にまれ	頭痛 浮動性めまい、傾眠、不眠症、精神運動亢進、痙攣発作
心臓障害	非常にまれ 頻度不明	頻脈、動悸 QT 延長
胃腸障害	よくみられる 非常にまれ	口内乾燥 腹痛、悪心、嘔吐、消化不良、下痢
肝胆道系障害	非常にまれ 頻度不明	肝酵素増加、ビリルビン増加、肝炎 黄疸
皮膚および皮下組織障害	頻度不明	光過敏性反応
筋骨格系および結合組織障害	非常にまれ	筋肉痛
一般・全身障害および投与部位の状態	よくみられる 非常にまれ 頻度不明	疲労 過敏症反応（アナフィラキシー、血管浮腫、呼吸困難、そう痒症、発疹及び蕁麻疹など） 無力症

- 小児

小児では、その他、QT 延長、不整脈及び徐脈（いずれも頻度不明）が市販後に報告された。

- 疑わしい有害事象（Suspected adverse reactions）の報告

医薬品承認後における疑わしい有害事象の報告は重要である。医薬品のベネフィットとリスクのバランスについて、継続的なモニタリングを行う。医療専門家は Appendix V に示す national reporting system を介して疑わしい有害事象を報告するよう求められている。

過量投与

市販後に、過量投与により認められた副作用は臨床用量で認められた副作用と類似しているが、影響の度合いはより高められる。

- 治療

過量投与が認められた場合には、吸収されていない有効成分を除去するため、標準的手段を検討すること。対症療法及び支持療法が推奨される。

デスロラタジンは血液透析によって除去されない。腹膜透析によって除去されるかどうかは不明である。

- 症状

デスロラタジンを最大45 mg（臨床用量の9倍に相当）投与した反復投与試験において、臨床的に意味のある影響は認められなかった。

- 小児

市販後に、過量投与により認められた副作用は臨床用量で認められた副作用と類似しているが、影響の度合いはより高められる。

1.6.2.1.3. カナダ添付文書の概要（和訳）

販売名／販売会社名

AERIUS[®] / Bayer Inc., Consumer Care

AERIUS KIDS[®] / Bayer Inc., Consumer Care

剤型・含量

AERIUS[®]（錠剤、5 mg 錠）

AERIUS KIDS[®]（シロップ剤、0.5 mg/mL）

以下、AERIUS[®]について記載する。なお、AERIUS[®] の適応年齢は12歳以上である。

効能・効果

デスロラタジンは、以下を適応とする。

- ・ アレルギー性鼻炎に伴う鼻症状及び非鼻症状（くしゃみ、鼻汁及びそう痒、鼻閉又は鼻詰まり、口蓋、耳、咽喉又は眼のそう痒及びアレルギー性咳嗽、並びに涙目及び眼の発赤を含む）の24時間以内の速やかな緩和
- ・ 慢性特発性蕁麻疹に伴う症状（そう痒症及び発疹など）の速やかな緩和

用法・用量

成人及び小児（12歳以上）患者：食事の有無を問わず、デスロラタジン（錠剤）を1日1回1錠経口投与する。

禁忌

デスロラタジン、デスロラタジンの成分、又は容器の成分に過敏症の患者

警告・使用上の注意

- ・ 重要な警告・使用上の注意

重度の肝機能障害又は腎機能障害を有する患者における使用には注意すること。

- ・ 肝・胆・膵

デスロラタジン7.5 mg を単回投与した薬物動態試験において、軽度から重度の肝機能障害患者（重症度ごとにそれぞれ n=4）の AUC 及び C_{max} は、健康被験者（n=8）より2.4倍高かった。しかしながら、これらの結果は臨床的に意味のあるものではないと考えられた。

肝機能が正常な被験者（n=9）及び中等度の肝機能障害患者（n=11）にデスロラタジン5 mg を10日間投与したところ、肝機能障害患者におけるデスロラタジンの曝露量（AUC）は3倍高値を示したが、これらの結果は臨床的に意味のあるものではないと考えられた。

したがって、肝機能障害に対して用量調節は推奨されない。

- 腎臓

重症度の異なる腎機能障害（軽度、中等度、重度又は血液透析を受けている）患者（n=25）にデスロラタジン7.5 mg を単回投与した薬物動態試験では、3位水酸化デスロラタジン濃度はわずかな変動で、デスロラタジンは1.7～2.5倍の AUC の増加が認められた。しかしながら、これらの結果は臨床的に意味のあるものではないと考えられた。

- 呼吸器

喘息の合併に対する使用：デスロラタジンは、軽度から中等度の喘息患者に安全に投与されている。

デスロラタジンは、喘息症状を悪化させなかった。

薬物相互作用

- 概要

デスロラタジンはアルコールとの併用投与では、アルコールのインペアド・パフォーマンス作用を促進しなかった。

- 薬物相互作用

アジスロマイシン、エリスロマイシン、ケトコナゾール、フルオキセチン及びシメチジンとの相互作用を検討した臨床試験では、デスロラタジンとの間に臨床的に意味のある相互作用は認められなかった。

- 食物との相互作用

デスロラタジンの体内動態への食物又はグレープフルーツジュースの影響は認められなかった。

- ハーブとの相互作用

ハーブ製品との相互作用は確立されていない。

- 臨床検査との相互作用

臨床検査との相互作用は確立されていない。

- 生活習慣との相互作用

自動車の運転及び機械作業への影響：なし

特殊集団

- 妊婦

妊娠中のデスロラタジン曝露に関する臨床データは得られていないため、妊娠中の安全な使用は確立されていない。したがって、妊娠中のデスロラタジンの使用は推奨されない。

ヒトの推奨臨床用量の34倍の曝露量では、ラットにおいてデスロラタジンの受胎能力に全般的な影響は認められなかった。動物試験において、デスロラタジンに催奇形性又は変異原性の影響は認められなかった。

- 授乳婦

デスロラタジンは母乳中へ移行する。したがって、デスロラタジンを使用中の授乳婦では、授乳は推奨されない。

- 小児（12歳未満への錠剤の投与及び2歳未満へのシロップ剤の投与）

12歳未満の小児における錠剤の有効性及び安全性は確立していない。また、2歳未満の小児におけるシロップ剤の有効性及び安全性は確立していない。

- 高齢者（65歳以上）

デスロラタジン（錠剤）の反復投与試験において、65歳以上の被験者（17名）の AUC 及び C_{max} は、65歳未満の被験者よりも20%高く、また、血漿中消失半減期は約30%延長した。しかしながら、これらの変動は臨床的に意味のあるものではなく、この高年齢層で用量調節は必要ない。

有害事象

- 副作用の概要

臨床試験において、デスロラタジンによる心血管作用を含む臨床的に意味のある副作用は認められなかった。

デスロラタジンの市販後、アナフィラキシー及び発疹を含む過敏症反応が非常にまれに報告されている。また、頻脈、動悸、精神運動亢進、痙攣発作、肝酵素増加、肝炎及びビリルビン増加が非常にまれに報告されている。

- 臨床試験における副作用

臨床試験は非常に特別な条件下で行われるため、臨床試験における有害事象発現率は実際の医療で認められる発現率を反映していない可能性があり、また、他の薬剤の臨床試験における有害事象発現率と比較すべきではない。臨床試験の副作用情報は、発現した有害事象が薬剤と関連しているかどうかを見極めることや発現率の目安として有用である。

季節性及び通年性アレルギー性鼻炎並びに慢性特発性蕁麻疹を対象としたプラセボ対照臨床試験において、プラセボを投与された患者1,857例と比較してデスロラタジン（錠剤）を投与された患者1,866例で多く発現した副作用の発現率を示す。アレルギー性鼻炎及び慢性特発性蕁麻疹

疹を対象とした臨床試験で報告された副作用の種類及び発現率は、デスロラタジン（錠剤）とプラセボで同程度であった。

1日5 mg の推奨用量において、デスロラタジン（錠剤）の副作用発現率はプラセボと比較して3%高かった。デスロラタジン（錠剤）を投与された患者において、傾眠の発現率が高かったという報告はなかった。プラセボと比較して、デスロラタジン（錠剤）では頭痛の発現率が0.6%高かった。臨床試験においてデスロラタジン（錠剤）を投与された患者の1%以上に認められた副作用の発現率を下表に示す。

表 アレルギー性鼻炎及び慢性特発性蕁麻疹を対象とした臨床試験において
デスロラタジン（錠剤）を投与された患者の1%以上に認められた副作用の発現率

	患者数 [†] (%)	
	デスロラタジン	
	5.0 mg (n= 1,866)	プラセボ (n= 1,857)
副作用 [‡] あり (%)	281 (15.1)	232 (12.5)
自律神経系障害	51 (2.7)	36 (1.9)
口内乾燥	49 (2.6)	34 (1.8)
疲労	33 (1.8)	12(0.6)
一般的全身障害	124 (6.6)	88 (4.7)
頭痛	84 (4.5)	72 (3.9)
精神障害	53 (2.8)	48 (2.6)
傾眠	36 (1.9)	35(1.9)

[†] 試験中に少なくとも1回副作用を報告した患者数。同一患者が複数の有害事象を発現した可能性がある。

[‡] 治験責任医師等により治験薬との因果関係が、どちらともいえない又はたぶんありと判定された有害事象。

・ 市販後の使用経験

デスロラタジンの市販後に、アナフィラキシー及び発疹を含む過敏症反応が非常にまれに報告されている。また、頻脈、動悸、精神運動亢進、痙攣発作、肝酵素増加、肝炎及びビリルビン増加が非常にまれに報告されている。

過量投与

過量投与が認められた場合には、吸収されていない有効成分を除去するために標準的手段を検討すること。対症療法及び支持療法が推奨される。デスロラタジンを最大45 mg（臨床用量の9倍）10日間投与した際、統計学的又は臨床的に意味のある QTc 間隔の延長は認められなかった。QTc の平均変化量は、プラセボ及びデスロラタジンで、それぞれ0.3 msec 及び4.3 msec であった（P=0.09、信頼区間下限=-0.6、信頼区間上限=8.7）。

デスロラタジンは血液透析によって除去されない。腹膜透析によって除去されるかは不明である。

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use CLARINEX safely and effectively. See full prescribing information for CLARINEX.

CLARINEX® (desloratadine) Tablets, RediTabs®, and Oral Solution for oral use

Initial U.S. Approval: 2001

RECENT MAJOR CHANGES

Dosage and Administration (2) 04/2014
Contraindications (4) 04/2014

INDICATIONS AND USAGE

CLARINEX is an H₁-receptor antagonist indicated for:

- **Seasonal Allergic Rhinitis:** relief of nasal and non-nasal symptoms in patients 2 years of age and older. (1.1)
- **Perennial Allergic Rhinitis:** relief of nasal and non-nasal symptoms in patients 6 months of age and older. (1.2)
- **Chronic Idiopathic Urticaria:** symptomatic relief of pruritus, reduction in the number of hives, and size of hives in patients 6 months of age and older. (1.3)

DOSAGE AND ADMINISTRATION

Dosage (by age):

Adults and Adolescents 12 Years of Age and Over:

- CLARINEX Tablets - one 5 mg tablet once daily **or**
- CLARINEX RediTabs Tablets - one 5 mg tablet once daily **or**
- CLARINEX Oral Solution - 2 teaspoonfuls (5 mg in 10 mL) once daily (2)

Children 6 to 11 Years of Age:

- CLARINEX Oral Solution - 1 teaspoonful (2.5 mg in 5 mL) once daily **or**
- CLARINEX RediTabs Tablets - one 2.5 mg tablet once daily (2)

Children 12 Months to 5 Years of Age:

- CLARINEX Oral Solution - 1/2 teaspoonful (1.25 mg in 2.5 mL) once daily (2)

Children 6 to 11 Months of Age:

- CLARINEX Oral Solution - 2 mL (1 mg) once daily (2)

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

- CLARINEX Tablets - 5 mg (3)
- CLARINEX Oral Solution - 0.5 mg/1 mL (3)

CONTRAINDICATIONS

- Hypersensitivity (4, 6.2)

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- Hypersensitivity reactions including rash, pruritus, urticaria, edema, dyspnea, and anaphylaxis have been reported. In such cases, stop CLARINEX at once and consider alternative treatments. (5.1)

ADVERSE REACTIONS

- The most common adverse reactions (reported in ≥2% of adult and adolescent patients with allergic rhinitis and greater than placebo) were pharyngitis, dry mouth, myalgia, fatigue, somnolence, dysmenorrhea. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., at 1-877-888-4231 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- Renal impairment: dosage adjustment is recommended (2.5, 8.6, 12.3)
- Hepatic impairment: dosage adjustment is recommended (2.5, 8.7, 12.3)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and FDA-approved patient labeling.

Revised: 04/2014

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE

- 1.1 Seasonal Allergic Rhinitis
- 1.2 Perennial Allergic Rhinitis
- 1.3 Chronic Idiopathic Urticaria

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

- 2.1 Adults and Adolescents 12 Years of Age and Over
- 2.2 Children 6 to 11 Years of Age
- 2.3 Children 12 Months to 5 Years of Age
- 2.4 Children 6 to 11 Months of Age
- 2.5 Adults with Hepatic or Renal Impairment

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

4 CONTRAINDICATIONS

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

- 5.1 Hypersensitivity Reactions

6 ADVERSE REACTIONS

- 6.1 Clinical Trials Experience
- 6.2 Post-Marketing Experience

7 DRUG INTERACTIONS

- 7.1 Inhibitors of Cytochrome P450 3A4
- 7.2 Fluoxetine
- 7.3 Cimetidine

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- 8.1 Pregnancy
- 8.3 Nursing Mothers

8.4 Pediatric Use

8.5 Geriatric Use

8.6 Renal Impairment

8.7 Hepatic Impairment

9 DRUG ABUSE AND DEPENDENCE

10 OVERDOSAGE

11 DESCRIPTION

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

12.2 Pharmacodynamics

12.3 Pharmacokinetics

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Seasonal Allergic Rhinitis

14.2 Perennial Allergic Rhinitis

14.3 Chronic Idiopathic Urticaria

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

17.1 Information for Patients

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

1.1 Seasonal Allergic Rhinitis

CLARINEX® is indicated for the relief of the nasal and non-nasal symptoms of seasonal allergic rhinitis in patients 2 years of age and older.

1.2 Perennial Allergic Rhinitis

CLARINEX is indicated for the relief of the nasal and non-nasal symptoms of perennial allergic rhinitis in patients 6 months of age and older.

1.3 Chronic Idiopathic Urticaria

CLARINEX is indicated for the symptomatic relief of pruritus, reduction in the number of hives, and size of hives, in patients with chronic idiopathic urticaria 6 months of age and older.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

Although an orally disintegrating tablet formulation of desloratadine may be available in the marketplace, CLARINEX® Reditabs® Tablets are no longer marketed.

CLARINEX Tablets, Oral Solution, or Reditabs Tablets may be taken without regard to meals. Place CLARINEX (desloratadine) Reditabs Tablets on the tongue and allow to disintegrate before swallowing. Tablet disintegration occurs rapidly. Administer with or without water. Take tablet immediately after opening the blister.

The age-appropriate dose of CLARINEX Oral Solution should be administered with a commercially available measuring dropper or syringe that is calibrated to deliver 2 mL and 2.5 mL (½ teaspoon).

2.1 Adults and Adolescents 12 Years of Age and Over

The recommended dose of CLARINEX Tablets or CLARINEX Reditabs Tablets is one 5-mg tablet once daily. The recommended dose of CLARINEX Oral Solution is 2 teaspoonfuls (5 mg in 10 mL) once daily.

2.2 Children 6 to 11 Years of Age

The recommended dose of CLARINEX Oral Solution is 1 teaspoonful (2.5 mg in 5 mL) once daily. The recommended dose of CLARINEX Reditabs Tablets is one 2.5-mg tablet once daily.

2.3 Children 12 Months to 5 Years of Age

The recommended dose of CLARINEX Oral Solution is ½ teaspoonful (1.25 mg in 2.5 mL) once daily.

2.4 Children 6 to 11 Months of Age

The recommended dose of CLARINEX Oral Solution is 2 mL (1 mg) once daily.

2.5 Adults with Hepatic or Renal Impairment

In adult patients with liver or renal impairment, a starting dose of one 5-mg tablet every other day is recommended based on pharmacokinetic data. Dosing recommendation for children with liver or renal impairment cannot be made due to lack of data [see *Clinical Pharmacology* (12.3)].

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

CLARINEX Tablets are light blue, film-coated tablets embossed with “C5” containing 5 mg desloratadine.

CLARINEX Oral Solution is a clear orange-colored liquid containing 0.5 mg desloratadine/1 mL.

4 CONTRAINDICATIONS

CLARINEX Tablets, Reditabs, and Oral Solution are contraindicated in patients who are hypersensitive to this medication or to any of its ingredients or to loratadine [see *Warnings and Precautions* (5.1) and *Adverse Reactions* (6.2)].

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Hypersensitivity Reactions

Hypersensitivity reactions including rash, pruritus, urticaria, edema, dyspnea, and anaphylaxis have been reported after administration of desloratadine. If such a reaction occurs, therapy with CLARINEX should be stopped and alternative treatment should be considered. [See *Adverse Reactions* (6.2).]

6 ADVERSE REACTIONS

The following adverse reactions are discussed in greater detail in other sections of the label:

- Hypersensitivity reactions. [See *Warnings and Precautions* (5.1).]

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in clinical practice.

Adults and Adolescents

Allergic Rhinitis: In multiple-dose placebo-controlled trials, 2834 patients ages 12 years or older received CLARINEX Tablets at doses of 2.5 mg to 20 mg daily, of whom 1655 patients received the recommended daily dose of 5 mg. In patients receiving 5 mg daily, the rate of adverse events was similar between CLARINEX and placebo-treated patients. The percent of patients who withdrew prematurely due to adverse events was 2.4% in the CLARINEX group and 2.6% in the placebo group. There were no serious adverse events in these trials in patients receiving desloratadine. All adverse events that were reported by greater than or equal to 2% of patients who received the recommended daily dose of CLARINEX Tablets (5 mg once daily), and that were more common with CLARINEX Tablets than placebo, are listed in Table 1.

Table 1: Incidence of Adverse Events Reported by ≥2% of Adult and Adolescent Allergic Rhinitis Patients Receiving CLARINEX Tablets

Adverse Event	CLARINEX Tablets 5 mg (n=1655)	Placebo (n=1652)
<i>Infections and Infestations</i>		
Pharyngitis	4.1%	2.0%
<i>Nervous System Disorders</i>		
Somnolence	2.1%	1.8%
<i>Gastrointestinal Disorders</i>		
Dry Mouth	3.0%	1.9%
<i>Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders</i>		
Myalgia	2.1%	1.8%
<i>Reproductive System and Breast Disorders</i>		
Dysmenorrhea	2.1%	1.6%
<i>General Disorders and Administration Site Conditions</i>		
Fatigue	2.1%	1.2%

The frequency and magnitude of laboratory and electrocardiographic abnormalities were similar in CLARINEX and placebo-treated patients.

There were no differences in adverse events for subgroups of patients as defined by gender, age, or race.

Chronic Idiopathic Urticaria: In multiple-dose, placebo-controlled trials of chronic idiopathic urticaria, 211 patients ages 12 years or older received CLARINEX Tablets and 205 received placebo. Adverse events that were reported by greater than or equal to 2% of patients who received CLARINEX Tablets and that were more common with CLARINEX than placebo were (rates for CLARINEX and placebo, respectively): headache (14%, 13%), nausea (5%, 2%), fatigue (5%, 1%), dizziness (4%, 3%), pharyngitis (3%, 2%), dyspepsia (3%, 1%), and myalgia (3%, 1%).

Pediatrics

Two hundred and forty-six pediatric subjects 6 months to 11 years of age received CLARINEX Oral Solution for 15 days in three placebo-controlled clinical trials. Pediatric subjects aged 6 to 11 years received 2.5 mg once a day, subjects aged 1 to 5 years received 1.25 mg once a day, and subjects 6 to 11 months of age received 1.0 mg once a day.

In subjects 6 to 11 years of age, no individual adverse event was reported by 2 percent or more of the subjects.

In subjects 2 to 5 years of age, adverse events reported for CLARINEX and placebo in at least 2 percent of subjects receiving CLARINEX Oral Solution and at a frequency greater than placebo were fever (5.5%, 5.4%), urinary tract infection (3.6%, 0%) and varicella (3.6%, 0%).

In subjects 12 months to 23 months of age, adverse events reported for the CLARINEX product and placebo in at least 2 percent of subjects receiving CLARINEX Oral Solution and at a frequency greater than placebo were fever (16.9%, 12.9%), diarrhea (15.4%, 11.3%), upper respiratory tract infections (10.8%, 9.7%), coughing (10.8%, 6.5%), appetite increased (3.1%, 1.6%), emotional lability (3.1%, 0%), epistaxis (3.1%, 0%), parasitic infection (3.1%, 0%), pharyngitis (3.1%, 0%), rash maculopapular (3.1%, 0%).

In subjects 6 months to 11 months of age, adverse events reported for CLARINEX and placebo in at least 2 percent of subjects receiving CLARINEX Oral Solution and at a frequency greater than placebo were upper respiratory tract infections (21.2%, 12.9%), diarrhea (19.7%, 8.1%), fever (12.1%, 1.6%), irritability (12.1%, 11.3%), coughing (10.6%, 9.7%), somnolence (9.1%, 8.1%), bronchitis (6.1%, 0%), otitis media (6.1%, 1.6%), vomiting (6.1%, 3.2%), anorexia (4.5%, 1.6%), pharyngitis (4.5%, 1.6%), insomnia (4.5%, 0%), rhinorrhea (4.5%, 3.2%), erythema (3.0%, 1.6%), and nausea (3.0%, 0%).

There were no clinically meaningful changes in any electrocardiographic parameter, including the QTc interval. Only one of the 246 pediatric subjects receiving CLARINEX Oral Solution in the clinical trials discontinued treatment because of an adverse event.

6.2 Post-Marketing Experience

Because adverse events are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure. The following spontaneous adverse events have been reported during the marketing of desloratadine: tachycardia, palpitations, rare cases of hypersensitivity reactions (such as rash, pruritus, urticaria, edema, dyspnea, and anaphylaxis), psychomotor hyperactivity, movement disorders (including dystonia, tics, and extrapyramidal symptoms), seizures, and elevated liver enzymes including bilirubin, and very rarely, hepatitis.

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Inhibitors of Cytochrome P450 3A4

In controlled clinical studies co-administration of desloratadine with ketoconazole, erythromycin, or azithromycin resulted in increased plasma concentrations of desloratadine and 3 hydroxydesloratadine, but there were no clinically relevant changes in the safety profile of desloratadine. [See *Clinical Pharmacology* (12.3).]

7.2 Fluoxetine

In controlled clinical studies co-administration of desloratadine with fluoxetine, a selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI), resulted in increased plasma concentrations of desloratadine and 3 hydroxydesloratadine, but there were no clinically relevant changes in the safety profile of desloratadine. [See *Clinical Pharmacology* (12.3).]

7.3 Cimetidine

In controlled clinical studies co-administration of desloratadine with cimetidine, a histamine H₂-receptor antagonist, resulted in increased plasma concentrations of desloratadine and 3 hydroxydesloratadine, but there were no clinically relevant changes in the safety profile of desloratadine. [See *Clinical Pharmacology* (12.3).]

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Pregnancy Category C: There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women. Because animal reproduction studies are not always predictive of human response, desloratadine should be used during pregnancy only if clearly needed.

Desloratadine was not teratogenic in rats or rabbits at approximately 210 and 230 times, respectively, the area under the concentration-time curve (AUC) in humans at the recommended daily oral dose. An increase in pre-implantation loss and a decreased number of implantations and fetuses were noted, however, in a separate study in female rats at approximately 120 times the AUC in humans at the recommended daily oral dose. Reduced body weight and slow righting reflex were reported in pups at approximately 50 times or greater than the AUC in humans at the recommended daily oral dose. Desloratadine had no effect on pup development at approximately 7 times the AUC in humans at the recommended daily oral dose. The AUCs in comparison referred to the desloratadine exposure in rabbits and the sum of desloratadine and its metabolites exposures in rats, respectively. [See *Nonclinical Toxicology* (13.2).]

8.3 Nursing Mothers

Desloratadine passes into breast milk; therefore, a decision should be made whether to discontinue nursing or to discontinue desloratadine, taking into account the benefit of the drug to the nursing mother and the possible risk to the child.

8.4 Pediatric Use

The recommended dose of CLARINEX Oral Solution in the pediatric population is based on cross-study comparison of the plasma concentration of CLARINEX in adults and pediatric subjects. The safety of CLARINEX Oral Solution has been established in 246 pediatric subjects aged 6 months to 11 years in three placebo-controlled clinical studies. Since the course of seasonal and perennial allergic rhinitis and chronic idiopathic urticaria and the effects of CLARINEX are sufficiently similar in the pediatric and adult populations, it allows extrapolation from the adult efficacy data to pediatric patients. The effectiveness of CLARINEX Oral Solution in these age groups is supported by evidence from adequate and well-controlled studies of CLARINEX Tablets in adults. The safety and effectiveness of CLARINEX Tablets or CLARINEX Oral Solution have not been demonstrated in pediatric patients less than 6 months of age. [See *Clinical Pharmacology* (12.3).]

The CLARINEX RediTabs 2.5-mg tablet has not been evaluated in pediatric patients. Bioequivalence of the CLARINEX RediTabs Tablet and the previously marketed RediTabs Tablet was established in adults. In conjunction with the dose-finding studies in pediatrics described, the pharmacokinetic data for CLARINEX RediTabs supports the use of the 2.5-mg dose strength in pediatric patients 6 to 11 years of age.

8.5 Geriatric Use

Clinical studies of desloratadine did not include sufficient numbers of subjects aged 65 and over to determine whether they respond differently from younger subjects. Other reported clinical experience has not identified differences between the elderly and younger patients. In general, dose selection for an elderly patient should be cautious, reflecting the greater frequency of decreased hepatic, renal, or cardiac function, and of concomitant disease or other drug therapy. [See *Clinical Pharmacology* (12.3).]

8.6 Renal Impairment

Dosage adjustment for patients with renal impairment is recommended [see *Dosage and Administration* (2.5) and *Clinical Pharmacology* (12.3)].

8.7 Hepatic Impairment

Dosage adjustment for patients with hepatic impairment is recommended [see *Dosage and Administration* (2.5) and *Clinical Pharmacology* (12.3)].

9 DRUG ABUSE AND DEPENDENCE

There is no information to indicate that abuse or dependency occurs with CLARINEX Tablets.

10 OVERDOSAGE

In the event of overdose, consider standard measures to remove any unabsorbed drug. Symptomatic and supportive treatment is recommended. Desloratadine and 3-hydroxydesloratadine are not eliminated by hemodialysis.

Information regarding acute overdosage is limited to experience from post-marketing adverse event reports and from clinical trials conducted during the development of the CLARINEX product. In a dose-ranging trial, at doses of 10 mg and 20 mg/day somnolence was reported.

In another study, no clinically relevant adverse events were reported in normal male and female volunteers who were given single daily doses of CLARINEX 45 mg for 10 days [see *Clinical Pharmacology* (12.2)].

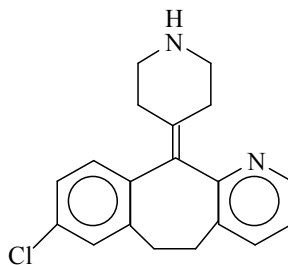
Lethality occurred in rats at oral doses of 250 mg/kg or greater (estimated desloratadine and desloratadine metabolite exposures were approximately 120 times the AUC in humans at the recommended daily oral dose). The oral median lethal dose in mice was 353 mg/kg (estimated desloratadine exposures were approximately 290 times the human daily oral dose on a mg/m² basis). No deaths occurred at oral doses up to 250 mg/kg in monkeys (estimated desloratadine exposures were approximately 810 times the human daily oral dose on a mg/m² basis).

11 DESCRIPTION

CLARINEX (desloratadine) Tablets are light blue, round, film-coated tablets containing 5 mg desloratadine, an antihistamine, to be administered orally. CLARINEX Tablets also contain the following excipients: dibasic calcium phosphate dihydrate USP, microcrystalline cellulose NF, corn starch NF, talc USP, carnauba wax NF, white wax NF, coating material consisting of lactose monohydrate, hypromellose, titanium dioxide, polyethylene glycol, and FD&C Blue #2 Aluminum Lake.

CLARINEX Oral Solution is a clear orange-colored liquid containing 0.5 mg/1 mL desloratadine. The Oral Solution contains the following inactive ingredients: propylene glycol USP, sorbitol solution USP, citric acid (anhydrous) USP, sodium citrate dihydrate USP, sodium benzoate NF, disodium edetate USP, purified water USP. It also contains granulated sugar, natural and artificial flavor for bubble gum, and FDC Yellow #6 dye.

Desloratadine is a white to off-white powder that is slightly soluble in water, but very soluble in ethanol and propylene glycol. It has an empirical formula: C₁₉H₁₉ClN₂ and a molecular weight of 310.8. The chemical name is 8-chloro-6,11-dihydro-11-(4-piperidinylidene)-5H-benzo[5,6]cyclohepta[1,2-b]pyridine and has the following structure:



12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Desloratadine is a long-acting tricyclic histamine antagonist with selective H₁-receptor histamine antagonist activity. Receptor binding data indicates that at a concentration of 2-3 ng/mL (7 nanomolar), desloratadine shows significant interaction with the human histamine H₁-receptor. Desloratadine inhibited histamine release from human mast cells *in vitro*. Results of a radiolabeled tissue distribution study in rats and a radioligand H₁-receptor binding study in guinea pigs showed that desloratadine did not readily cross the blood brain barrier. The clinical significance of this finding is unknown.

12.2 Pharmacodynamics

Wheal and Flare: Human histamine skin wheal studies following single and repeated 5-mg doses of desloratadine have shown that the drug exhibits an antihistaminic effect by 1 hour; this activity may persist for as long as 24 hours. There was no evidence of histamine-induced skin wheal tachyphylaxis within the desloratadine 5-mg group over the 28-day treatment period. The clinical relevance of histamine wheal skin testing is unknown.

Effects on QT_c: Single daily doses of 45 mg were given to normal male and female volunteers for 10 days. All ECGs obtained in this study were manually read in a blinded fashion by a cardiologist. In CLARINEX-treated subjects, there was an increase in mean heart rate of 9.2 bpm relative to placebo. The QT interval was corrected for heart rate (QT_c) by both the Bazett and Fridericia methods. Using the QT_c (Bazett) there was a mean increase of 8.1 msec in CLARINEX-treated subjects relative to placebo. Using QT_c (Fridericia) there was a mean increase of 0.4 msec in CLARINEX-treated subjects relative to placebo. No clinically relevant adverse events were reported.

12.3 Pharmacokinetics

Absorption

Following oral administration of a desloratadine 5-mg tablet once daily for 10 days to normal healthy volunteers, the mean time to maximum plasma concentrations (T_{max}) occurred at approximately 3 hours post dose and mean steady state peak plasma concentrations (C_{max}) and AUC of 4 ng/mL and 56.9 ng-hr/mL were observed, respectively. Neither food nor grapefruit juice had an effect on the bioavailability (C_{max} and AUC) of desloratadine.

The pharmacokinetic profile of CLARINEX Oral Solution was evaluated in a three-way crossover study in 30 adult volunteers. A single dose of 10 mL of CLARINEX Oral Solution containing 5 mg of desloratadine was bioequivalent to a single dose of 5-mg CLARINEX Tablet. Food had no effect on the bioavailability (AUC and C_{max}) of CLARINEX Oral Solution.

The pharmacokinetic profile of CLARINEX Reditabs Tablets was evaluated in a three-way crossover study in 24 adult volunteers. A single CLARINEX Reditabs Tablet containing 5 mg of desloratadine was bioequivalent to a single 5-mg CLARINEX Reditabs Tablet (original formulation) for both desloratadine and 3-hydroxydesloratadine. Food and water had no effect on the bioavailability (AUC and C_{max}) of CLARINEX Reditabs Tablets.

Distribution

Desloratadine and 3-hydroxydesloratadine are approximately 82% to 87% and 85% to 89% bound to plasma proteins, respectively. Protein binding of desloratadine and 3-hydroxydesloratadine was unaltered in subjects with impaired renal function.

Metabolism

Desloratadine (a major metabolite of loratadine) is extensively metabolized to 3-hydroxydesloratadine, an active metabolite, which is subsequently glucuronidated. The enzyme(s) responsible for the formation of 3-hydroxydesloratadine have not been identified. Data from clinical trials indicate that a subset of the general population has a decreased ability to form 3-hydroxydesloratadine, and are poor metabolizers of desloratadine. In pharmacokinetic studies (n=3748), approximately 6% of subjects were poor metabolizers of desloratadine (defined as a subject with an AUC ratio of 3-hydroxydesloratadine to desloratadine less than 0.1, or a subject with a desloratadine half-life exceeding 50 hours). These pharmacokinetic studies included subjects between the ages of 2 and 70 years, including 977 subjects aged 2 to 5 years, 1575 subjects aged 6 to 11 years, and 1196 subjects aged 12 to 70 years. There was no difference in the prevalence of poor metabolizers across age groups. The frequency of poor metabolizers was higher in Blacks (17%, n=988) as compared to Caucasians (2%, n=1,462) and Hispanics (2%, n=1,063). The median exposure (AUC) to desloratadine in the poor metabolizers was approximately 6-fold greater than in the subjects who are not poor metabolizers. Subjects who are poor metabolizers of desloratadine cannot be prospectively identified and will be exposed to higher levels of desloratadine following dosing with the recommended dose of desloratadine. In multidose clinical safety studies, where metabolizer status was identified, a total of 94 poor metabolizers and 123 normal metabolizers were enrolled and treated with CLARINEX Oral Solution for 15-35 days. In these studies, no overall differences in safety were observed between poor metabolizers and normal metabolizers. Although not seen in these studies, an increased risk of exposure-related adverse events in patients who are poor metabolizers cannot be ruled out.

Elimination

The mean plasma elimination half-life of desloratadine was approximately 27 hours. C_{max} and AUC values increased in a dose proportional manner following single oral doses between 5 and 20 mg. The degree of accumulation after 14 days of dosing was consistent with the half-life and dosing frequency. A human mass balance study documented a recovery of approximately 87% of the ^{14}C -desloratadine dose, which was equally distributed in urine and feces as metabolic products. Analysis of plasma 3-hydroxydesloratadine showed similar T_{max} and half-life values compared to desloratadine.

Special Populations

Geriatric Subjects: In older subjects (≥ 65 years old; n=17) following multiple-dose administration of CLARINEX Tablets, the mean C_{max} and AUC values for desloratadine were 20% greater than in younger subjects (< 65 years old). The oral total body clearance (CL/F) when normalized for body weight was similar between the two age groups. The mean plasma elimination half-life of desloratadine was 33.7 hr in subjects ≥ 65 years old. The pharmacokinetics for 3-hydroxydesloratadine appeared unchanged in older versus younger subjects. These age-related differences are unlikely to be clinically relevant and no dosage adjustment is recommended in elderly subjects.

Pediatric Subjects: In subjects 6 to 11 years old, a single dose of 5 mL of CLARINEX Oral Solution containing 2.5 mg of desloratadine, resulted in desloratadine plasma concentrations similar to those achieved in adults administered a single 5-mg CLARINEX Tablet. In subjects 2 to 5 years old, a single dose of 2.5 mL of CLARINEX Oral Solution containing 1.25 mg of desloratadine, resulted in desloratadine plasma concentrations similar to those achieved in adults administered a single 5-mg CLARINEX Tablet. However, the C_{max} and AUC of the metabolite (3-hydroxydesloratadine) were 1.27 and 1.61 times higher for the 5-mg dose of Oral Solution administered in adults compared to the C_{max} and AUC obtained in children 2 to 11 years of age receiving 1.25-2.5 mg of CLARINEX Oral Solution.

A single dose of either 2.5 mL or 1.25 mL of CLARINEX Oral Solution containing 1.25 mg or 0.625 mg, respectively, of desloratadine was administered to subjects 6 to 11 months of age and 12 to 23 months of age. The results of a population pharmacokinetic analysis indicated that a dose of 1 mg for subjects aged 6 to 11 months and 1.25 mg for subjects 12 to 23 months of age is required to obtain desloratadine plasma concentrations similar to those achieved in adults administered a single 5-mg dose of CLARINEX Oral Solution.

The CLARINEX Reditabs 2.5-mg tablet has not been evaluated in pediatric patients. Bioequivalence of the CLARINEX Reditabs Tablet and the original CLARINEX Reditabs Tablets was established in adults. In conjunction with the dose-finding studies in pediatrics described, the pharmacokinetic data for CLARINEX Reditabs Tablets supports the use of the 2.5-mg dose strength in pediatric patients 6 to 11 years of age.

Renally Impaired: Desloratadine pharmacokinetics following a single dose of 7.5 mg were characterized in patients with mild (n=7; creatinine clearance 51-69 mL/min/1.73 m²), moderate (n=6; creatinine clearance 34-43 mL/min/1.73 m²), and severe (n=6; creatinine clearance 5-29 mL/min/1.73 m²) renal impairment or hemodialysis dependent (n=6) patients. In patients with mild and moderate renal impairment, median C_{max} and AUC values increased by approximately 1.2- and 1.9-fold, respectively, relative to subjects with normal renal function. In patients with severe renal impairment or who were hemodialysis dependent, C_{max} and AUC values increased by approximately 1.7- and 2.5-fold, respectively. Minimal changes in 3-hydroxydesloratadine concentrations were observed. Desloratadine and 3-hydroxydesloratadine were poorly removed by hemodialysis. Plasma protein binding of desloratadine and 3-hydroxydesloratadine was unaltered by renal impairment. Dosage adjustment for patients with renal impairment is recommended [see *Dosage and Administration* (2.5)].

Hepatically Impaired: Desloratadine pharmacokinetics were characterized following a single oral dose in patients with mild (n=4), moderate (n=4), and severe (n=4) hepatic impairment as defined by the Child-Pugh classification of hepatic function and 8 subjects with normal hepatic function. Patients with hepatic impairment, regardless of severity, had approximately a 2.4-fold increase in AUC as compared with normal subjects. The apparent oral clearance of desloratadine in patients with mild, moderate, and severe hepatic impairment was 37%, 36%, and 28% of that in normal subjects, respectively. An increase in the mean elimination half-life of desloratadine in patients with hepatic impairment was observed. For 3-hydroxydesloratadine, the mean C_{max}

and AUC values for patients with hepatic impairment were not statistically significantly different from subjects with normal hepatic function. Dosage adjustment for patients with hepatic impairment is recommended [see *Dosage and Administration* (2.5)].

Gender: Female subjects treated for 14 days with CLARINEX Tablets had 10% and 3% higher desloratadine C_{max} and AUC values, respectively, compared with male subjects. The 3-hydroxydesloratadine C_{max} and AUC values were also increased by 45% and 48%, respectively, in females compared with males. However, these apparent differences are not likely to be clinically relevant and therefore no dosage adjustment is recommended.

Race: Following 14 days of treatment with CLARINEX Tablets, the C_{max} and AUC values for desloratadine were 18% and 32% higher, respectively, in Blacks compared with Caucasians. For 3-hydroxydesloratadine there was a corresponding 10% reduction in C_{max} and AUC values in Blacks compared to Caucasians. These differences are not likely to be clinically relevant and therefore no dose adjustment is recommended.

Drug Interactions: In two controlled crossover clinical pharmacology studies in healthy male (n=12 in each study) and female (n=12 in each study) volunteers, desloratadine 7.5 mg (1.5 times the daily dose) once daily was coadministered with erythromycin 500 mg every 8 hours or ketoconazole 200 mg every 12 hours for 10 days. In three separate controlled, parallel group clinical pharmacology studies, desloratadine at the clinical dose of 5 mg has been coadministered with azithromycin 500 mg followed by 250 mg once daily for 4 days (n=18) or with fluoxetine 20 mg once daily for 7 days after a 23-day pretreatment period with fluoxetine (n=18) or with cimetidine 600 mg every 12 hours for 14 days (n=18) under steady-state conditions to normal healthy male and female volunteers. Although increased plasma concentrations (C_{max} and $AUC_{0-24 \text{ hrs}}$) of desloratadine and 3-hydroxydesloratadine were observed (see Table 2), there were no clinically relevant changes in the safety profile of desloratadine, as assessed by electrocardiographic parameters (including the corrected QT interval), clinical laboratory tests, vital signs, and adverse events.

Table 2: Changes in Desloratadine and 3-Hydroxydesloratadine Pharmacokinetics in Healthy Male and Female Volunteers

	<u>Desloratadine</u>		<u>3-Hydroxydesloratadine</u>	
	C_{max}	$AUC_{0-24 \text{ hrs}}$	C_{max}	$AUC_{0-24 \text{ hrs}}$
Erythromycin (500 mg Q8h)	+ 24%	+ 14%	+ 43%	+ 40%
Ketoconazole (200 mg Q12h)	+ 45%	+ 39%	+ 43%	+ 72%
Azithromycin (500 mg day 1, 250 mg QD x 4 days)	+ 15%	+ 5%	+ 15%	+ 4%
Fluoxetine (20 mg QD)	+ 15%	+ 0%	+ 17%	+ 13%
Cimetidine (600 mg Q12h)	+ 12%	+ 19%	- 11%	- 3%

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Carcinogenicity Studies

The carcinogenic potential of desloratadine was assessed using a loratadine study in rats and a desloratadine study in mice. In a 2-year study in rats, loratadine was administered in the diet at doses up to 25 mg/kg/day (estimated desloratadine and desloratadine metabolite exposures were approximately 30 times the AUC in humans at the recommended daily oral dose). A significantly higher incidence of hepatocellular tumors (combined adenomas and carcinomas) was observed in males given 10 mg/kg/day of loratadine and in males and females given 25 mg/kg/day of loratadine. The estimated desloratadine and desloratadine metabolite exposures in rats given 10 mg/kg of loratadine were approximately 7 times the AUC in humans at the recommended daily oral dose. The clinical significance of these findings during long-term use of desloratadine is not known.

In a 2-year dietary study in mice, males and females given up to 16 mg/kg/day and 32 mg/kg/day desloratadine, respectively, did not show significant increases in the incidence of any tumors. The estimated desloratadine and desloratadine metabolite exposures in mice at these doses were 12 and 27 times, respectively, the AUC in humans at the recommended daily oral dose.

Genotoxicity Studies

In genotoxicity studies with desloratadine, there was no evidence of genotoxic potential in a reverse mutation assay (*Salmonella/E. coli* mammalian microsome bacterial mutagenicity assay) or in 2 assays for chromosomal aberrations (human peripheral blood lymphocyte clastogenicity assay and mouse bone marrow micronucleus assay).

Impairment of Fertility

There was no effect on female fertility in rats at desloratadine doses up to 24 mg/kg/day (estimated desloratadine and desloratadine metabolite exposures were approximately 130 times the AUC in humans at the recommended daily oral dose). A male specific decrease in fertility, demonstrated by reduced female conception rates, decreased sperm numbers and motility, and histopathologic testicular changes, occurred at an oral desloratadine dose of 12 mg/kg in rats (estimated desloratadine and

desloratadine metabolite exposures were approximately 45 times the AUC in humans at the recommended daily oral dose). Desloratadine had no effect on fertility in rats at an oral dose of 3 mg/kg/day (estimated desloratadine and desloratadine metabolite exposures were approximately 8 times the AUC in humans at the recommended daily oral dose).

13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology Reproductive Toxicology Studies

Desloratadine was not teratogenic in rats at doses up to 48 mg/kg/day (estimated desloratadine and desloratadine metabolite exposures were approximately 210 times the AUC in humans at the recommended daily oral dose) or in rabbits at doses up to 60 mg/kg/day (estimated desloratadine exposures were approximately 230 times the AUC in humans at the recommended daily oral dose). In a separate study, an increase in pre-implantation loss and a decreased number of implantations and fetuses were noted in female rats at 24 mg/kg (estimated desloratadine and desloratadine metabolite exposures were approximately 120 times the AUC in humans at the recommended daily oral dose). Reduced body weight and slow righting reflex were reported in pups at doses of 9 mg/kg/day or greater (estimated desloratadine and desloratadine metabolite exposures were approximately 50 times or greater than the AUC in humans at the recommended daily oral dose). Desloratadine had no effect on pup development at an oral dose of 3 mg/kg/day (estimated desloratadine and desloratadine metabolite exposures were approximately 7 times the AUC in humans at the recommended daily oral dose).

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Seasonal Allergic Rhinitis

The clinical efficacy and safety of CLARINEX Tablets were evaluated in over 2300 patients 12 to 75 years of age with seasonal allergic rhinitis. A total of 1838 patients received 2.5 to 20 mg/day of CLARINEX in 4 double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trials of 2 to 4 weeks' duration conducted in the United States. The results of these studies demonstrated the efficacy and safety of CLARINEX 5 mg in the treatment of adult and adolescent patients with seasonal allergic rhinitis. In a dose-ranging trial, CLARINEX 2.5 to 20 mg/day was studied. Doses of 5, 7.5, 10, and 20 mg/day were superior to placebo; and no additional benefit was seen at doses above 5.0 mg. In the same study, an increase in the incidence of somnolence was observed at doses of 10 mg/day and 20 mg/day (5.2% and 7.6%, respectively), compared to placebo (2.3%).

In two 4-week studies of 924 patients (aged 15 to 75 years) with seasonal allergic rhinitis and concomitant asthma, CLARINEX Tablets 5 mg once daily improved rhinitis symptoms, with no decrease in pulmonary function. This supports the safety of administering CLARINEX Tablets to adult patients with seasonal allergic rhinitis with mild to moderate asthma.

CLARINEX Tablets 5 mg once daily significantly reduced the Total Symptom Score (the sum of individual scores of nasal and non-nasal symptoms) in patients with seasonal allergic rhinitis. See Table 3.

Table 3: TOTAL SYMPTOM SCORE (TSS) Changes in a 2-Week Clinical Trial in Patients with Seasonal Allergic Rhinitis

Treatment Group (n)	Mean Baseline* (SEM)	Change from Baseline [†] (SEM)	Placebo Comparison (P-value)
CLARINEX 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)	

SEM=Standard Error of the Mean

* At baseline, a total nasal symptom score (sum of 4 individual symptoms) of at least 6 and a total non-nasal symptom score (sum of 4 individual symptoms) of at least 5 (each symptom scored 0 to 3 where 0=no symptom and 3=severe symptoms) was required for trial eligibility. TSS ranges from 0=no symptoms to 24=maximal symptoms.

[†] Mean reduction in TSS averaged over the 2-week treatment period.

There were no significant differences in the effectiveness of CLARINEX Tablets 5 mg across subgroups of patients defined by gender, age, or race.

14.2 Perennial Allergic Rhinitis

The clinical efficacy and safety of CLARINEX Tablets 5 mg were evaluated in over 1300 patients 12 to 80 years of age with perennial allergic rhinitis. A total of 685 patients received 5 mg/day of CLARINEX in two double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trials of 4 weeks' duration conducted in the United States and internationally. In one of these studies CLARINEX Tablets 5 mg once daily was shown to significantly reduce the Total Symptom Score in patients with perennial allergic rhinitis (Table 4).

Table 4: TOTAL SYMPTOM SCORE (TSS) Changes in a 4-Week Clinical Trial in Patients with Perennial Allergic Rhinitis

Treatment Group (n)	Mean Baseline* (SEM)	Change from Baseline† (SEM)	Placebo Comparison (P-value)
CLARINEX 5.0 mg (337)	12.37 (0.18)	-4.06 (0.21)	<i>P</i> =0.01
Placebo (337)	12.30 (0.18)	-3.27 (0.21)	

SEM=Standard Error of the Mean

* At baseline, average of total symptom score (sum of 5 individual nasal symptoms and 3 non-nasal symptoms, each symptom scored 0 to 3 where 0=no symptom and 3=severe symptoms) of at least 10 was required for trial eligibility. TSS ranges from 0=no symptoms to 24=maximal symptoms.

† Mean reduction in TSS averaged over the 4-week treatment period.

14.3 Chronic Idiopathic Urticaria

The efficacy and safety of CLARINEX Tablets 5 mg once daily was studied in 416 chronic idiopathic urticaria patients 12 to 84 years of age, of whom 211 received CLARINEX. In two double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trials of six weeks duration, at the pre-specified one-week primary time point evaluation, CLARINEX Tablets significantly reduced the severity of pruritus when compared to placebo (Table 5). Secondary endpoints were also evaluated, and during the first week of therapy CLARINEX Tablets 5 mg reduced the secondary endpoints, "Number of Hives" and the "Size of the Largest Hive," when compared to placebo.

Table 5: PRURITUS SYMPTOM SCORE Changes in the First Week of a Clinical Trial in Patients with Chronic Idiopathic Urticaria

Treatment Group (n)	Mean Baseline (SEM)	Change from Baseline* (SEM)	Placebo Comparison (P-value)
CLARINEX 5.0 mg (115)	2.19 (0.04)	-1.05 (0.07)	<i>P</i> <0.01
Placebo (110)	2.21 (0.04)	-0.52 (0.07)	

Pruritus scored 0 to 3 where 0=no symptom to 3=maximal symptom

SEM=Standard Error of the Mean

* Mean reduction in pruritus averaged over the first week of treatment.

The clinical safety of CLARINEX Oral Solution was documented in three, 15-day, double-blind, placebo-controlled safety studies in pediatric subjects with a documented history of allergic rhinitis, chronic idiopathic urticaria, or subjects who were candidates for antihistamine therapy. In the first study, 2.5 mg of CLARINEX Oral Solution was administered to 60 pediatric subjects 6 to 11 years of age. The second study evaluated 1.25 mg of CLARINEX Oral Solution administered to 55 pediatric subjects 2 to 5 years of age. In the third study, 1.25 mg of CLARINEX Oral Solution was administered to 65 pediatric subjects 12 to 23 months of age and 1.0 mg of CLARINEX Oral Solution was administered to 66 pediatric subjects 6 to 11 months of age. The results of these studies demonstrated the safety of CLARINEX Oral Solution in pediatric subjects 6 months to 11 years of age.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

CLARINEX Tablets: Embossed "C5", light blue, film-coated tablets that are packaged in high-density polyethylene plastic bottles of 100 (NDC 0085-1264-01) and 500 (NDC 0085-1264-02).

CLARINEX Oral Solution: Clear orange-colored liquid containing 0.5 mg/1 mL desloratadine in a 16-ounce Amber glass bottle (NDC 0085-1334-01) and a 4-ounce Amber glass bottle (NDC 0085-1334-02).

Storage

- **CLARINEX Tablets:** Protect Unit-of-Use packaging and Unit-Dose Hospital Pack from excessive moisture. Store at 25°C (77°F); excursions permitted to 15-30°C (59-86°F) [see USP Controlled Room Temperature]. Heat Sensitive. Avoid exposure at or above 30°C (86°F).
- **CLARINEX Oral Solution:** Store at 25°C (77°F); excursions permitted to 15-30°C (59-86°F) [see USP Controlled Room Temperature]. Protect from light.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

See FDA-Approved Patient Labeling (Patient Information).

17.1 Information for Patients

- Patients should be instructed to use CLARINEX as directed.
- As there are no food effects on bioavailability, patients can be instructed that CLARINEX Tablets, Oral Solution, or RediTabs Tablets may be taken without regard to meals.
- Patients should be advised not to increase the dose or dosing frequency as studies have not demonstrated increased effectiveness at higher doses and somnolence may occur.
- Phenylketonurics: CLARINEX RediTabs Tablets contain phenylalanine.

CLARINEX Tablets and Oral Solution are

Manufactured for: Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of

 **MERCK & CO., INC.**, Whitehouse Station, NJ 08889, USA

CLARINEX Tablets are

Manufactured by: Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of

Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ 08889, USA

CLARINEX Oral Solution is

Manufactured by: Schering-Plough Canada, Inc., Pointe Claire, Quebec, Canada

For patent information: www.merck.com/product/patent/home.html

Copyright © 2004, 2005, 2010 Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of **Merck & Co., Inc.**

All rights reserved.

uspi-mk4117-mtl-1404r007

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Aerius 5 mg film-coated tablets

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each tablet contains 5 mg desloratadine.

Excipient(s) with known effect:

This medicine contains lactose.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Film-coated tablets

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Aerius is indicated in adults and adolescents aged 12 years and older for the relief of symptoms associated with:

- allergic rhinitis (see section 5.1)
- urticaria (see section 5.1)

4.2 Posology and method of administration

Posology

Adults and adolescents (12 years of age and over)

The recommended dose of Aerius is one tablet once a day.

Intermittent allergic rhinitis (presence of symptoms for less than 4 days per week or for less than 4 weeks) should be managed in accordance with the evaluation of patient's disease history and the treatment could be discontinued after symptoms are resolved and reinitiated upon their reappearance. In persistent allergic rhinitis (presence of symptoms for 4 days or more per week and for more than 4 weeks), continued treatment may be proposed to the patients during the allergen exposure periods.

Paediatric population

There is limited clinical trial efficacy experience with the use of desloratadine in adolescents 12 through 17 years of age (see sections 4.8 and 5.1).

The safety and efficacy of Aerius 5 mg film-coated tablets in children below the age of 12 years have not been established. No data are available.

Method of administration

Oral use.

The dose can be taken with or without food.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance, to any of the excipients listed in section 6.1, or to loratadine.

4.4 Special warnings and precautions for use

In the case of severe renal insufficiency, Aeries should be used with caution.

Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, the Lapp lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption should not take this medicine.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

No clinically relevant interactions were observed in clinical trials with desloratadine tablets in which erythromycin or ketoconazole were co-administered (see section 5.1).

Paediatric population

Interaction studies have only been performed in adults.

In a clinical pharmacology trial, Aeries tablets taken concomitantly with alcohol did not potentiate the performance impairing effects of alcohol (see section 5.1). However, cases of alcohol intolerance and intoxication have been reported during post-marketing use. Therefore, caution is recommended if alcohol is taken concomitantly.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

A large amount of data on pregnant women (more than 1,000 pregnancy outcomes) indicate no malformative nor foeto/ neonatal toxicity of desloratadine. Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to reproductive toxicity (see section 5.3). As a precautionary measure, it is preferable to avoid the use of Aeries during pregnancy.

Breast-feeding

Desloratadine has been identified in breastfed newborns/infants of treated women. The effect of desloratadine on newborns/infants is unknown. A decision must be made whether to discontinue breast-feeding or to discontinue/abstain from Aeries therapy taking into account the benefit of breast feeding for the child and the benefit of therapy for the woman.

Fertility

There are no data available on male and female fertility.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Aeries has no or negligible influence on the ability to drive and use machines based on clinical trials. Patients should be informed that most people do not experience drowsiness. Nevertheless, as there is individual variation in response to all medicinal products, it is recommended that patients are advised not to engage in activities requiring mental alertness, such as driving a car or using machines, until they have established their own response to the medicinal product.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

In clinical trials in a range of indications including allergic rhinitis and chronic idiopathic urticaria, at the recommended dose of 5 mg daily, undesirable effects with Aeries were reported in 3 % of patients in excess of those treated with placebo. The most frequent of adverse reactions reported in excess of placebo were fatigue (1.2 %), dry mouth (0.8 %) and headache (0.6 %).

Paediatric population

In a clinical trial with 578 adolescent patients, 12 through 17 years of age, the most common adverse event was headache; this occurred in 5.9 % of patients treated with desloratadine and 6.9 % of patients receiving placebo.

Tabulated list of adverse reactions

The frequency of the clinical trial adverse reactions reported in excess of placebo and other undesirable effects reported during the post-marketing period are listed in the following table. Frequencies are defined as very common ($\geq 1/10$), common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$), uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$), rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$), very rare ($< 1/10,000$) and not known (cannot be estimated from the available data).

System Organ Class	Frequency	Adverse reactions seen with Acrius
Psychiatric disorders	Very rare	Hallucinations
Nervous system disorders	Common Very rare	Headache Dizziness, somnolence, insomnia, psychomotor hyperactivity, seizures
Cardiac disorders	Very rare Not known	Tachycardia, palpitations QT prolongation
Gastrointestinal disorders	Common Very rare	Dry mouth Abdominal pain, nausea, vomiting, dyspepsia, diarrhoea
Hepatobiliary disorders	Very rare Not known	Elevations of liver enzymes, increased bilirubin, hepatitis Jaundice
Skin and subcutaneous tissue disorders	Not known	Photosensitivity
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Very rare	Myalgia
General disorders and administration site conditions	Common Very rare Not known	Fatigue Hypersensitivity reactions (such as anaphylaxis, angioedema, dyspnoea, pruritus, rash, and urticaria) Asthenia

Paediatric population

Other undesirable effects reported during the post-marketing period in paediatric patients with an unknown frequency included QT prolongation, arrhythmia, and bradycardia.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via [the national reporting system listed in Appendix V](#).

4.9 Overdose

The adverse event profile associated with overdosage, as seen during post-marketing use, is similar to that seen with therapeutic doses, but the magnitude of the effects can be higher.

Treatment

In the event of overdose, consider standard measures to remove unabsorbed active substance. Symptomatic and supportive treatment is recommended.

Desloratadine is not eliminated by haemodialysis; it is not known if it is eliminated by peritoneal dialysis.

Symptoms

Based on a multiple dose clinical trial, in which up to 45 mg of desloratadine was administered (nine times the clinical dose), no clinically relevant effects were observed.

Paediatric population

The adverse event profile associated with overdosage, as seen during post-marketing use, is similar to that seen with therapeutic doses, but the magnitude of the effects can be higher.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: antihistamines – H₁ antagonist, ATC code: R06A X27

Mechanism of action

Desloratadine is a non-sedating, long-acting histamine antagonist with selective peripheral H₁-receptor antagonist activity. After oral administration, desloratadine selectively blocks peripheral histamine H₁-receptors because the substance is excluded from entry to the central nervous system.

Desloratadine has demonstrated antiallergic properties from *in vitro* studies. These include inhibiting the release of proinflammatory cytokines such as IL-4, IL-6, IL-8, and IL-13 from human mast cells/basophils, as well as inhibition of the expression of the adhesion molecule P-selectin on endothelial cells. The clinical relevance of these observations remains to be confirmed.

Clinical efficacy and safety

In a multiple dose clinical trial, in which up to 20 mg of desloratadine was administered daily for 14 days, no statistically or clinically relevant cardiovascular effect was observed. In a clinical pharmacology trial, in which desloratadine was administered at a dose of 45 mg daily (nine times the clinical dose) for ten days, no prolongation of QTc interval was seen.

No clinically relevant changes in desloratadine plasma concentrations were observed in multiple-dose ketoconazole and erythromycin interaction trials.

Desloratadine does not readily penetrate the central nervous system. In controlled clinical trials, at the recommended dose of 5 mg daily, there was no excess incidence of somnolence as compared to placebo. Acrius given at a single daily dose of 7.5 mg did not affect psychomotor performance in clinical trials. In a single dose study performed in adults, desloratadine 5 mg did not affect standard measures of flight performance including exacerbation of subjective sleepiness or tasks related to flying.

In clinical pharmacology trials, co-administration with alcohol did not increase the alcohol-induced impairment in performance or increase in sleepiness. No significant differences were found in the psychomotor test results between desloratadine and placebo groups, whether administered alone or with alcohol.

In patients with allergic rhinitis, Acrius was effective in relieving symptoms such as sneezing, nasal discharge and itching, as well as ocular itching, tearing and redness, and itching of palate. Acrius effectively controlled symptoms for 24 hours.

Paediatric population

The efficacy of Acrius tablets has not been clearly demonstrated in trials with adolescent patients 12 through 17 years of age.

In addition to the established classifications of seasonal and perennial, allergic rhinitis can alternatively be classified as intermittent allergic rhinitis and persistent allergic rhinitis according to the duration of symptoms. Intermittent allergic rhinitis is defined as the presence of symptoms for less than 4 days per week or for less than 4 weeks. Persistent allergic rhinitis is defined as the presence of symptoms for 4 days or more per week and for more than 4 weeks.

Aerius was effective in alleviating the burden of seasonal allergic rhinitis as shown by the total score of the rhino-conjunctivitis quality of life questionnaire. The greatest amelioration was seen in the domains of practical problems and daily activities limited by symptoms.

Chronic idiopathic urticaria was studied as a clinical model for urticarial conditions, since the underlying pathophysiology is similar, regardless of etiology, and because chronic patients can be more easily recruited prospectively. Since histamine release is a causal factor in all urticarial diseases, desloratadine is expected to be effective in providing symptomatic relief for other urticarial conditions, in addition to chronic idiopathic urticaria, as advised in clinical guidelines.

In two placebo-controlled six week trials in patients with chronic idiopathic urticaria, Aerius was effective in relieving pruritus and decreasing the size and number of hives by the end of the first dosing interval. In each trial, the effects were sustained over the 24 hour dosing interval. As with other antihistamine trials in chronic idiopathic urticaria, the minority of patients who were identified as non-responsive to antihistamines was excluded. An improvement in pruritus of more than 50 % was observed in 55 % of patients treated with desloratadine compared with 19 % of patients treated with placebo. Treatment with Aerius also significantly reduced interference with sleep and daytime function, as measured by a four-point scale used to assess these variables.

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption

Desloratadine plasma concentrations can be detected within 30 minutes of administration. Desloratadine is well absorbed with maximum concentration achieved after approximately 3 hours; the terminal phase half-life is approximately 27 hours. The degree of accumulation of desloratadine was consistent with its half-life (approximately 27 hours) and a once daily dosing frequency. The bioavailability of desloratadine was dose proportional over the range of 5 mg to 20 mg.

In a pharmacokinetic trial in which patient demographics were comparable to those of the general seasonal allergic rhinitis population, 4 % of the subjects achieved a higher concentration of desloratadine. This percentage may vary according to ethnic background. Maximum desloratadine concentration was about 3-fold higher at approximately 7 hours with a terminal phase half-life of approximately 89 hours. The safety profile of these subjects was not different from that of the general population.

Distribution

Desloratadine is moderately bound (83 % - 87 %) to plasma proteins. There is no evidence of clinically relevant medicine accumulation following once daily dosing of desloratadine (5 mg to 20 mg) for 14 days.

Biotransformation

The enzyme responsible for the metabolism of desloratadine has not been identified yet, and therefore, some interactions with other medicinal products cannot be fully excluded. Desloratadine does not inhibit CYP3A4 *in vivo*, and *in vitro* studies have shown that the medicinal product does not inhibit CYP2D6 and is neither a substrate nor an inhibitor of P-glycoprotein.

Elimination

In a single dose trial using a 7.5 mg dose of desloratadine, there was no effect of food (high-fat, high caloric breakfast) on the disposition of desloratadine. In another study, grapefruit juice had no effect on the disposition of desloratadine.

5.3 Preclinical safety data

Desloratadine is the primary active metabolite of loratadine. Non-clinical studies conducted with desloratadine and loratadine demonstrated that there are no qualitative or quantitative differences in the toxicity profile of desloratadine and loratadine at comparable levels of exposure to desloratadine.

Non-clinical data reveal no special hazard for humans based on conventional studies of safety pharmacology, repeated dose toxicity, genotoxicity, carcinogenic potential, toxicity to reproduction and development. The lack of carcinogenic potential was demonstrated in studies conducted with desloratadine and loratadine.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Tablet core: calcium hydrogen phosphate dihydrate, microcrystalline cellulose, maize starch, talc.
Tablet coating: film coat (containing lactose monohydrate, hypromellose, titanium dioxide, macrogol 400, indigotin (E132)), clear coat (containing hypromellose, macrogol 400), carnauba wax, white wax.

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

2 years

6.4 Special precautions for storage

Do not store above 30°C.
Store in the original package.

6.5 Nature and contents of container

Aerius is supplied in blisters comprised of laminate blister film with foil lidding.
The materials of the blister consist of a polychlorotrifluoroethylene (PCTFE)/Polyvinyl Chloride (PVC) film (product contact surface) with an aluminium foil lidding coated with a vinyl heat seal coat (product contact surface) which is heat sealed.
Packs of 1, 2, 3, 5, 7, 10, 14, 15, 20, 21, 30, 50, 90, 100 tablets.
Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal

No special requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Merck Sharp & Dohme Ltd

Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
United Kingdom

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBERS

EU/1/00/160/001-013
EU/1/00/160/036

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 15 January 2001
Date of latest renewal: 15 January 2006

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Aerius 2.5 mg orodispersible tablets

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each orodispersible tablet contains 2.5 mg desloratadine.

Excipient(s) with known effect:

This medicine contains mannitol and aspartame (E951).

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Orodispersible tablet

Light-red, flat-faced, round, speckled tablets, one side branded with “K”

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Aerius is indicated in adults, adolescents aged 12 years and older and children aged 6 – 11 years old for the relief of symptoms associated with:

- allergic rhinitis (see section 5.1)
- urticaria (see section 5.1)

4.2 Posology and method of administration

Posology

Adults and adolescents (12 years of age and over)

The recommended dose of Aerius is two 2.5 mg orodispersible tablets placed in the mouth once a day.

Paediatric population

Children 6 to 11 years of age: the recommended dose of Aerius is one 2.5 mg orodispersible tablet placed in mouth once a day.

The safety and efficacy of Aerius 2.5 mg orodispersible tablets in children below the age of 6 years have not been established. No data are available.

There is limited clinical trial efficacy experience with the use of desloratadine in children 6 through 11 years of age (see section 5.2).

There is limited clinical trial efficacy experience with the use of desloratadine in adolescents 12 through 17 years of age (see sections 4.8 and 5.1).

Intermittent allergic rhinitis (presence of symptoms for less than 4 days per week or for less than 4 weeks) should be managed in accordance with the evaluation of patient's disease history and the treatment could be discontinued after symptoms are resolved and reinitiated upon their reappearance. In persistent allergic rhinitis (presence of symptoms for 4 days or more per week and for more than 4 weeks), continued treatment may be proposed to the patients during the allergen exposure periods.

Method of administration

Oral use.

The dose can be taken with or without food.

Immediately before use, the blister must be carefully peeled open and the dose of orodispersible tablet removed without crushing it. The dose of orodispersible tablet is placed in the mouth where it will disperse immediately. Water or other liquid is not needed to swallow the dose. The dose must be taken as soon as the blister has been opened.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance, to any of the excipients listed in section 6.1, or to loratadine.

4.4 Special warnings and precautions for use

In the case of severe renal insufficiency, Aeries should be used with caution.

This product contains 1.4 mg of phenylalanine per 2.5 mg dose of Aeries orodispersible tablet. Phenylalanine may be harmful for people with phenylketonuria.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

No clinically relevant interactions were observed in clinical trials with desloratadine tablets in which erythromycin or ketoconazole were co-administered (see section 5.1).

Paediatric population

Interaction studies have only been performed in adults.

In a clinical pharmacology trial, Aeries tablets taken concomitantly with alcohol did not potentiate the performance impairing effects of alcohol (see section 5.1). However, cases of alcohol intolerance and intoxication have been reported during post-marketing use. Therefore, caution is recommended if alcohol is taken concomitantly.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

A large amount of data on pregnant women (more than 1,000 pregnancy outcomes) indicate no malformative nor foeto/ neonatal toxicity of desloratadine. Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to reproductive toxicity (see section 5.3). As a precautionary measure, it is preferable to avoid the use of Aeries during pregnancy.

Breast-feeding

Desloratadine has been identified in breastfed newborns/infants of treated women. The effect of desloratadine on newborns/infants is unknown. A decision must be made whether to discontinue breast-feeding or to discontinue/abstain from Aeries therapy taking into account the benefit of breast feeding for the child and the benefit of therapy for the woman.

Fertility

There are no data available on male and female fertility.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Aeries has no or negligible influence on the ability to drive and use machines based on clinical trials. Patients should be informed that most people do not experience drowsiness. Nevertheless, as there is individual variation in response to all medicinal products, it is recommended that patients are advised not to engage in activities requiring mental alertness, such as driving a car or using machines, until they have established their own response to the medicinal product.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

In clinical trials, desloratadine in the syrup formulation was administered to a paediatric population. The overall incidence of adverse reactions was similar between the desloratadine syrup and the placebo groups and did not differ significantly than the safety profile seen in adult patients.

In clinical trials in a range of indications including allergic rhinitis and chronic idiopathic urticaria, at the recommended dose of 5 mg daily, undesirable effects with Aeries tablets were reported in 3 % of patients in excess of those treated with placebo. The most frequent of adverse events reported in excess of placebo were fatigue (1.2 %), dry mouth (0.8 %) and headache (0.6 %).

Paediatric population

In a clinical trial with 578 adolescent patients, 12 through 17 years of age, the most common adverse event was headache; this occurred in 5.9 % of patients treated with desloratadine and 6.9 % of patients receiving placebo.

Tabulated list of adverse reactions

The frequency of the clinical trial adverse reactions reported in excess of placebo and other undesirable effects reported during the post-marketing period are listed in the following table. Frequencies are defined as very common ($\geq 1/10$), common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$), uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$), rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$), very rare ($< 1/10,000$) and not known (cannot be estimated from the available data).

System Organ Class	Frequency	Adverse reactions seen with Aeries
Psychiatric disorders	Very rare	Hallucinations
Nervous system disorders	Common Very rare	Headache Dizziness, somnolence, insomnia, psychomotor hyperactivity, seizures
Cardiac disorders	Very rare Not known	Tachycardia, palpitations QT prolongation
Gastrointestinal disorders	Common Very rare	Dry mouth Abdominal pain, nausea, vomiting, dyspepsia, diarrhoea
Hepatobiliary disorders	Very rare Not known	Elevations of liver enzymes, increased bilirubin, hepatitis Jaundice
Skin and subcutaneous tissue disorders	Not known	Photosensitivity
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Very rare	Myalgia
General disorders and administration site conditions	Common Very rare Not known	Fatigue Hypersensitivity reactions (such as anaphylaxis, angioedema, dyspnoea, pruritus, rash, and urticaria) Asthenia

Paediatric population

Other undesirable effects reported during the post-marketing period in paediatric patients with an unknown frequency included QT prolongation, arrhythmia, and bradycardia.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare

professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in [Appendix V](#).

4.9 Overdose

The adverse event profile associated with overdosage, as seen during post-marketing use, is similar to that seen with therapeutic doses, but the magnitude of the effects can be higher.

Treatment

In the event of overdose, consider standard measures to remove unabsorbed active substance. Symptomatic and supportive treatment is recommended.

Desloratadine is not eliminated by haemodialysis; it is not known if it is eliminated by peritoneal dialysis.

Symptoms

Based on a multiple dose clinical trial, in which up to 45 mg of desloratadine was administered (nine times the clinical dose), no clinically relevant effects were observed.

Paediatric population

The adverse event profile associated with overdosage, as seen during post-marketing use, is similar to that seen with therapeutic doses, but the magnitude of the effects can be higher.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: antihistamines – H₁ antagonist, ATC code: R06A X27

Mechanism of action

Desloratadine is a non-sedating, long-acting histamine antagonist with selective peripheral H₁-receptor antagonist activity. After oral administration, desloratadine selectively blocks peripheral histamine H₁-receptors because the substance is excluded from entry to the central nervous system.

Desloratadine has demonstrated antiallergic properties from *in vitro* studies. These include inhibiting the release of proinflammatory cytokines such as IL-4, IL-6, IL-8, and IL-13 from human mast cells/basophils, as well as inhibition of the expression of the adhesion molecule P-selectin on endothelial cells. The clinical relevance of these observations remains to be confirmed.

Clinical efficacy and safety

In a multiple dose trial, Aeries orodispersible tablets were well tolerated.

At the recommended dose, Aeries 5 mg orodispersible tablet was found to be bioequivalent to the Aeries 5 mg conventional tablet formulation of desloratadine. Therefore, the efficacy of Aeries orodispersible tablet is expected to be the same as with the Aeries tablet formulation.

In a multiple dose clinical trial, in which up to 20 mg of desloratadine was administered daily for 14 days, no statistically or clinically relevant cardiovascular effect was observed. In a clinical pharmacology trial, in which desloratadine was administered at a dose of 45 mg daily (nine times the clinical dose) for ten days, no prolongation of QTc interval was seen.

No clinically relevant changes in desloratadine plasma concentrations were observed in multiple-dose, ketoconazole and erythromycin interaction trials.

Desloratadine does not readily penetrate the central nervous system. In clinical trials, at the recommended dose of 5 mg daily, there was no excess incidence of somnolence as compared to placebo. Aerus tablets given at a single daily dose of 7.5 mg did not affect psychomotor performance in clinical trials. In a single dose study performed in adults, desloratadine 5 mg did not affect standard measures of flight performance including exacerbation of subjective sleepiness or tasks related to flying.

In clinical pharmacology trials, co-administration with alcohol did not increase the alcohol-induced impairment in performance or increase in sleepiness. No significant differences were found in the psychomotor test results between desloratadine and placebo groups, whether administered alone or with alcohol.

In patients with allergic rhinitis, Aerus tablets were effective in relieving symptoms such as sneezing, nasal discharge and itching, as well as ocular itching, tearing and redness, and itching of palate. Aerus tablets effectively controlled symptoms for 24 hours.

Paediatric population

The efficacy of Aerus tablets has not been clearly demonstrated in trials with adolescent patients 12 through 17 years of age.

In addition to the established classifications of seasonal and perennial, allergic rhinitis can alternatively be classified as intermittent allergic rhinitis and persistent allergic rhinitis according to the duration of symptoms. Intermittent allergic rhinitis is defined as the presence of symptoms for less than 4 days per week or for less than 4 weeks. Persistent allergic rhinitis is defined as the presence of symptoms for 4 days or more per week and for more than 4 weeks.

Aerus was effective in alleviating the burden of seasonal allergic rhinitis as shown by the total score of the rhino-conjunctivitis quality of life questionnaire. The greatest amelioration was seen in the domains of practical problems and daily activities limited by symptoms.

Chronic idiopathic urticaria was studied as a clinical model for urticarial conditions, since the underlying pathophysiology is similar, regardless of etiology, and because chronic patients can be more easily recruited prospectively. Since histamine release is a causal factor in all urticarial diseases, desloratadine is expected to be effective in providing symptomatic relief for other urticarial conditions, in addition to chronic idiopathic urticaria, as advised in clinical guidelines.

In two placebo-controlled six week trials in patients with chronic idiopathic urticaria, Aerus was effective in relieving pruritus and decreasing the size and number of hives by the end of the first dosing interval. In each trial, the effects were sustained over the 24 hour dosing interval. As with other antihistamine trials in chronic idiopathic urticaria, the minority of patients who were identified as non-responsive to antihistamines was excluded. An improvement in pruritus of more than 50 % was observed in 55 % of patients treated with desloratadine compared with 19 % of patients treated with placebo. Treatment with Aerus also significantly reduced interference with sleep and daytime function, as measured by a four-point scale used to assess these variables.

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption

Desloratadine plasma concentrations can be detected within 30 minutes of administration. Desloratadine is well absorbed with maximum concentration achieved after approximately 3 hours; the terminal phase half-life is approximately 27 hours. The degree of accumulation of desloratadine was consistent with its half-life (approximately 27 hours) and a once daily dosing frequency. The bioavailability of desloratadine was dose proportional over the range of 5 mg to 20 mg.

In a series of pharmacokinetic and clinical trials, 6 % of the subjects reached a higher concentration of desloratadine. The prevalence of this poor metaboliser phenotype was comparable for adult (6 %) and

paediatric subjects 2- to 11-year old (6 %), and greater among Blacks (18 % adult, 16 % paediatric) than Caucasians (2 % adult, 3 % paediatric) in both populations however the safety profile of these subjects was not different from that of the general population.

In a multiple-dose pharmacokinetic study conducted with the tablet formulation in healthy adult subjects, four subjects were found to be poor metabolisers of desloratadine. These subjects had a C_{max} concentration about 3-fold higher at approximately 7 hours with a terminal phase half-life of approximately 89 hours.

Distribution

Desloratadine is moderately bound (83 % - 87 %) to plasma proteins. There is no evidence of clinically relevant medicine accumulation following once daily dosing of desloratadine (5 mg to 20 mg) for 14 days.

Biotransformation

The enzyme responsible for the metabolism of desloratadine has not been identified yet, and therefore, some interactions with other medicinal products cannot be fully excluded. Desloratadine does not inhibit CYP3A4 *in vivo*, and *in vitro* studies have shown that the medicinal product does not inhibit CYP2D6 and is neither a substrate nor an inhibitor of P-glycoprotein.

In single-dose crossover studies of Aeries 5 mg orodispersible tablets with Aeries 5 mg conventional tablets, the formulations were bioequivalent. Aeries 2.5 mg tablets has not been evaluated in paediatric patients however in conjunction with the dose finding studies in paediatrics, the pharmacokinetics data for Aeries orodispersible tablets supports the use of the 2.5 mg dose in paediatric patients 6 to 11 years of age.

Elimination

The presence of food prolongs T_{max} for desloratadine from 2.5 to 4 hours and T_{max} for 3-OH-desloratadine from 4 to 6 hours. In a separate study, grapefruit juice had no effect on the disposition of desloratadine. Water had no effect on the bioavailability of Aeries orodispersible tablets.

5.3 Preclinical safety data

Desloratadine is the primary active metabolite of loratadine. Non-clinical studies conducted with desloratadine and loratadine demonstrated that there are no qualitative or quantitative differences in the toxicity profile of desloratadine and loratadine at comparable levels of exposure to desloratadine.

Non-clinical data reveal no special hazard for humans based on conventional studies of safety pharmacology, repeated dose toxicity, genotoxicity, carcinogenic potential, toxicity to reproduction and development. The collective analysis of preclinical and clinical irritation studies for the orodispersible tablet indicate that this formulation is unlikely to pose risk for local irritation with clinical use. The lack of carcinogenic potential was demonstrated in studies conducted with desloratadine and loratadine.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

microcrystalline cellulose
pregelatinized starch
sodium starch glycolate
magnesium stearate
butylated methacrylate copolymer
crospovidone
sodium hydrogen carbonate

citric acid
colloidal silicon dioxide
ferric oxide
mannitol
aspartame (E951)
flavour Tutti-Frutti

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

2 years

6.4 Special precautions for storage

Store in the original package.

6.5 Nature and contents of container

Aerius orodispersible tablets are supplied in unit dose blisters comprised of laminate blister film with foil lidding.

The blister materials consist of a four layer aluminum foil laminate cold form blister film and a paper backed laminated aluminum foil lidding film.

The cold form blister film is composed of polyvinyl chloride (PVC) film adhesively laminated to an oriented polyamide (OPA) film, adhesively laminated to aluminum foil, adhesively laminated to polyvinyl chloride (PVC) film.

Packs of 5, 6, 10, 12, 15, 18, 20, 30, 50, 60, 90 and 100 orodispersible tablets.

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal

No special requirements

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Merck Sharp & Dohme Ltd
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
United Kingdom

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBERS

EU/1/00/160/037-048

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 15 January 2001

Date of latest renewal: 15 January 2006

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Aerius 5 mg orodispersible tablets

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each orodispersible tablet contains 5 mg desloratadine.

Excipient(s) with known effect:

This medicine contains mannitol and aspartame (E951).

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Orodispersible tablet

Light-red, flat-faced, round, speckled tablets, one side branded with “A”

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Aerius is indicated in adults and adolescents aged 12 years and older for the relief of symptoms associated with:

- allergic rhinitis (see section 5.1)
- urticaria (see section 5.1)

4.2 Posology and method of administration

Posology

Adults and adolescents (12 years of age and over)

The recommended dose of Aerius is one 5 mg orodispersible tablet placed in the mouth once a day.

Intermittent allergic rhinitis (presence of symptoms for less than 4 days per week or for less than 4 weeks) should be managed in accordance with the evaluation of patient's disease history and the treatment could be discontinued after symptoms are resolved and reinitiated upon their reappearance. In persistent allergic rhinitis (presence of symptoms for 4 days or more per week and for more than 4 weeks), continued treatment may be proposed to the patients during the allergen exposure periods.

Paediatric population

The safety and efficacy of Aerius 5 mg orodispersible tablets in children below the age of 12 years have not been established. No data are available.

There is limited clinical trial efficacy experience with the use of desloratadine in adolescents 12 through 17 years of age (see sections 4.8 and 5.1).

Method of administration

Oral use.

The dose can be taken with or without food.

Immediately before use, the blister must be carefully peeled open and the dose of orodispersible tablet removed without crushing it. The dose of orodispersible tablet is placed in the mouth where it will

disperse immediately. Water or other liquid is not needed to swallow the dose. The dose must be taken as soon as the blister has been opened.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance, to any of the excipients listed in section 6.1, or to loratadine.

4.4 Special warnings and precautions for use

In the case of severe renal insufficiency, Aeries should be used with caution.

This product contains 2.9 mg of phenylalanine per 5 mg dose of Aeries orodispersible tablet. Phenylalanine may be harmful for people with phenylketonuria.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

No clinically relevant interactions were observed in clinical trials with desloratadine tablets in which erythromycin or ketoconazole were co-administered (see section 5.1).

Paediatric population

Interaction studies have only been performed in adults.

In a clinical pharmacology trial, Aeries tablets taken concomitantly with alcohol did not potentiate the performance impairing effects of alcohol (see section 5.1). However, cases of alcohol intolerance and intoxication have been reported during post-marketing use. Therefore, caution is recommended if alcohol is taken concomitantly.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

A large amount of data on pregnant women (more than 1,000 pregnancy outcomes) indicate no malformative nor foeto/ neonatal toxicity of desloratadine. Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to reproductive toxicity (see section 5.3). As a precautionary measure, it is preferable to avoid the use of Aeries during pregnancy.

Breast-feeding

Desloratadine has been identified in breastfed newborns/infants of treated women. The effect of desloratadine on newborns/infants is unknown. A decision must be made whether to discontinue breast-feeding or to discontinue/abstain from Aeries therapy taking into account the benefit of breast feeding for the child and the benefit of therapy for the woman.

Fertility

There are no data available on male and female fertility.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Aeries has no or negligible influence on the ability to drive and use machines based on clinical trials. Patients should be informed that most people do not experience drowsiness. Nevertheless, as there is individual variation in response to all medicinal products, it is recommended that patients are advised not to engage in activities requiring mental alertness, such as driving a car or using machines, until they have established their own response to the medicinal product.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

In clinical trials in a range of indications including allergic rhinitis and chronic idiopathic urticaria, at the recommended dose of 5 mg daily, undesirable effects with Aeries tablets were reported in 3 % of patients in excess of those treated with placebo. The most frequent of adverse reactions reported in excess of placebo were fatigue (1.2 %), dry mouth (0.8 %) and headache (0.6 %).

Paediatric population

In a clinical trial with 578 adolescent patients, 12 through 17 years of age, the most common adverse event was headache; this occurred in 5.9 % of patients treated with desloratadine and 6.9 % of patients receiving placebo.

Tabulated list of adverse reactions

The frequency of the clinical trial adverse reactions reported in excess of placebo and other undesirable effects reported during the post-marketing period are listed in the following table. Frequencies are defined as very common ($\geq 1/10$), common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$), uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$), rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$), very rare ($< 1/10,000$) and not known (cannot be estimated from the available data).

System Organ Class	Frequency	Adverse reactions seen with Aeries
Psychiatric disorders	Very rare	Hallucinations
Nervous system disorders	Common Very rare	Headache Dizziness, somnolence, insomnia, psychomotor hyperactivity, seizures
Cardiac disorders	Very rare Not known	Tachycardia, palpitations QT prolongation
Gastrointestinal disorders	Common Very rare	Dry mouth Abdominal pain, nausea, vomiting, dyspepsia, diarrhoea
Hepatobiliary disorders	Very rare Not known	Elevations of liver enzymes, increased bilirubin, hepatitis Jaundice
Skin and subcutaneous tissue disorders	Not known	Photosensitivity
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Very rare	Myalgia
General disorders and administration site conditions	Common Very rare Not known	Fatigue Hypersensitivity reactions (such as anaphylaxis, angioedema, dyspnoea, pruritus, rash, and urticaria) Asthenia

Paediatric population

Other undesirable effects reported during the post-marketing period in paediatric patients with an unknown frequency included QT prolongation, arrhythmia, and bradycardia.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in [Appendix V](#).

4.9 Overdose

The adverse event profile associated with overdosage, as seen during post-marketing use, is similar to that seen with therapeutic doses, but the magnitude of the effects can be higher.

Treatment

In the event of overdose, consider standard measures to remove unabsorbed active substance. Symptomatic and supportive treatment is recommended.

Desloratadine is not eliminated by haemodialysis; it is not known if it is eliminated by peritoneal dialysis.

Symptoms

Based on a multiple dose clinical trial, in which up to 45 mg of desloratadine was administered (nine times the clinical dose), no clinically relevant effects were observed.

Paediatric population

The adverse event profile associated with overdosage, as seen during post-marketing use, is similar to that seen with therapeutic doses, but the magnitude of the effects can be higher.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: antihistamines – H₁ antagonist, ATC code: R06A X27

Mechanism of action

Desloratadine is a non-sedating, long-acting histamine antagonist with selective peripheral H₁-receptor antagonist activity. After oral administration, desloratadine selectively blocks peripheral histamine H₁-receptors because the substance is excluded from entry to the central nervous system.

Desloratadine has demonstrated antiallergic properties from *in vitro* studies. These include inhibiting the release of proinflammatory cytokines such as IL-4, IL-6, IL-8, and IL-13 from human mast cells/basophils, as well as inhibition of the expression of the adhesion molecule P-selectin on endothelial cells. The clinical relevance of these observations remains to be confirmed.

Clinical efficacy and safety

In a multiple dose trial, Aeries orodispersible tablets were well tolerated.

At the recommended dose, Aeries 5 mg orodispersible tablet was found to be bioequivalent to the Aeries 5 mg conventional tablet formulation of desloratadine. Therefore, the efficacy of Aeries orodispersible tablet is expected to be the same as with the Aeries tablet formulation.

In a multiple-dose clinical trial, in which up to 20 mg of desloratadine was administered daily for 14 days, no statistically or clinically relevant cardiovascular effect was observed. In a clinical pharmacology trial, in which desloratadine was administered at a dose of 45 mg daily (nine times the clinical dose) for ten days, no prolongation of QTc interval was seen.

No clinically relevant changes in desloratadine plasma concentrations were observed in multiple-dose, ketoconazole and erythromycin interaction trials.

Desloratadine does not readily penetrate the central nervous system. In clinical trials, at the recommended dose of 5 mg daily, there was no excess incidence of somnolence as compared to placebo. Aeries tablets given at a single daily dose of 7.5 mg did not affect psychomotor performance in clinical trials. In a single dose study performed in adults, desloratadine 5 mg did not affect standard

measures of flight performance including exacerbation of subjective sleepiness or tasks related to flying.

In clinical pharmacology trials, co-administration with alcohol did not increase the alcohol-induced impairment in performance or increase in sleepiness. No significant differences were found in the psychomotor test results between desloratadine and placebo groups, whether administered alone or with alcohol.

In patients with allergic rhinitis, Aeries tablets were effective in relieving symptoms such as sneezing, nasal discharge and itching, as well as ocular itching, tearing and redness, and itching of palate. Aeries tablets effectively controlled symptoms for 24 hours.

Paediatric population

The efficacy of Aeries tablets has not been clearly demonstrated in trials with adolescent patients 12 through 17 years of age.

In addition to the established classifications of seasonal and perennial, allergic rhinitis can alternatively be classified as intermittent allergic rhinitis and persistent allergic rhinitis according to the duration of symptoms. Intermittent allergic rhinitis is defined as the presence of symptoms for less than 4 days per week or for less than 4 weeks. Persistent allergic rhinitis is defined as the presence of symptoms for 4 days or more per week and for more than 4 weeks.

Aeries was effective in alleviating the burden of seasonal allergic rhinitis as shown by the total score of the rhino-conjunctivitis quality of life questionnaire. The greatest amelioration was seen in the domains of practical problems and daily activities limited by symptoms.

Chronic idiopathic urticaria was studied as a clinical model for urticarial conditions, since the underlying pathophysiology is similar, regardless of etiology, and because chronic patients can be more easily recruited prospectively. Since histamine release is a causal factor in all urticarial diseases, desloratadine is expected to be effective in providing symptomatic relief for other urticarial conditions, in addition to chronic idiopathic urticaria, as advised in clinical guidelines.

In two placebo-controlled six week trials in patients with chronic idiopathic urticaria, Aeries was effective in relieving pruritus and decreasing the size and number of hives by the end of the first dosing interval. In each trial, the effects were sustained over the 24 hour dosing interval. As with other antihistamine trials in chronic idiopathic urticaria, the minority of patients who were identified as non-responsive to antihistamines was excluded. An improvement in pruritus of more than 50 % was observed in 55 % of patients treated with desloratadine compared with 19 % of patients treated with placebo. Treatment with Aeries also significantly reduced interference with sleep and daytime function, as measured by a four-point scale used to assess these variables.

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption

Desloratadine plasma concentrations can be detected within 30 minutes of administration. Desloratadine is well absorbed with maximum concentration achieved after approximately 3 hours; the terminal phase half-life is approximately 27 hours. The degree of accumulation of desloratadine was consistent with its half-life (approximately 27 hours) and a once daily dosing frequency. The bioavailability of desloratadine was dose proportional over the range of 5 mg to 20 mg.

In a series of pharmacokinetic and clinical trials, 6 % of the subjects reached a higher concentration of desloratadine. The prevalence of this poor metaboliser phenotype was greater among Black adults than Caucasian adults (18 % vs. 2 %) however the safety profile of these subjects was not different from that of the general population.

In a multiple-dose pharmacokinetic study conducted with the tablet formulation in healthy adult subjects, four subjects were found to be poor metabolisers of desloratadine. These subjects had a $C_{\max}$ concentration about 3-fold higher at approximately 7 hours with a terminal phase half-life of approximately 89 hours.

Distribution

Desloratadine is moderately bound (83 % - 87 %) to plasma proteins. There is no evidence of clinically relevant medicine accumulation following once daily dosing of desloratadine (5 mg to 20 mg) for 14 days.

Biotransformation

The enzyme responsible for the metabolism of desloratadine has not been identified yet, and therefore, some interactions with other medicinal products cannot be fully excluded. Desloratadine does not inhibit CYP3A4 *in vivo*, and *in vitro* studies have shown that the medicinal product does not inhibit CYP2D6 and is neither a substrate nor an inhibitor of P-glycoprotein.

In single-dose crossover studies of Aeries 5 mg orodispersible tablets with Aeries 5 mg conventional tablets, the formulations were bioequivalent.

Elimination

The presence of food prolongs $T_{\max}$ for desloratadine from 2.5 to 4 hours and $T_{\max}$ for 3-OH-desloratadine from 4 to 6 hours. In a separate study, grapefruit juice had no effect on the disposition of desloratadine. Water had no effect on the bioavailability of Aeries orodispersible tablets.

5.3 Preclinical safety data

Desloratadine is the primary active metabolite of loratadine. Non-clinical studies conducted with desloratadine and loratadine demonstrated that there are no qualitative or quantitative differences in the toxicity profile of desloratadine and loratadine at comparable levels of exposure to desloratadine.

Non-clinical data reveal no special hazard for humans based on conventional studies of safety pharmacology, repeated dose toxicity, genotoxicity, carcinogenic potential, toxicity to reproduction and development. The collective analysis of preclinical and clinical irritation studies for the orodispersible tablet indicate that this formulation is unlikely to pose risk for local irritation with clinical use. The lack of carcinogenic potential was demonstrated in studies conducted with desloratadine and loratadine.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

microcrystalline cellulose
pregelatinized starch
sodium starch glycolate
magnesium stearate
butylated methacrylate copolymer
crospovidone
sodium hydrogen carbonate
citric acid
colloidal silicon dioxide
ferric oxide
mannitol
aspartame (E951)
flavour Tutti-Frutti

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

2 years

6.4 Special precautions for storage

Store in the original package.

6.5 Nature and contents of container

Aerius orodispersible tablets are supplied in unit dose blisters comprised of laminate blister film with foil lidding.

The blister materials consist of a four layer aluminum foil laminate cold form blister film and a paper backed laminated aluminum foil lidding film.

The cold form blister film is composed of polyvinyl chloride (PVC) film adhesively laminated to an oriented polyamide (OPA) film, adhesively laminated to aluminum foil, adhesively laminated to polyvinyl chloride (PVC) film.

Packs of 5, 6, 10, 12, 15, 18, 20, 30, 50, 60, 90 and 100 orodispersible tablets.

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal

No special requirements

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Merck Sharp & Dohme Ltd
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
United Kingdom

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBERS

EU/1/00/160/049-060

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 15 January 2001

Date of latest renewal: 15 January 2006

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Aerius 0.5 mg/ml oral solution

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each ml of oral solution contains 0.5 mg desloratadine.

Excipient(s) with known effect:

This medicinal product contains 150 mg/ml of sorbitol

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Oral solution

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Aerius is indicated in adults, adolescents and children over the age of 1 year for the relief of symptoms associated with:

- allergic rhinitis (see section 5.1)
- urticaria (see section 5.1)

4.2 Posology and method of administration

Posology

Adults and adolescents (12 years of age and over)

The recommended dose of Aerius is 10 ml (5 mg) oral solution once a day.

Paediatric population

The prescriber should be aware that most cases of rhinitis below 2 years of age are of infectious origin (see section 4.4) and there are no data supporting the treatment of infectious rhinitis with Aerius.

Children 1 through 5 years of age: 2.5 ml (1.25 mg) Aerius oral solution once a day.

Children 6 through 11 years of age: 5 ml (2.5 mg) Aerius oral solution once a day.

The safety and efficacy of Aerius 0.5 mg/ml oral solution in children below the age of 1 year have not been established. No data are available.

There is limited clinical trial efficacy experience with the use of desloratadine in children 1 through 11 years of age and adolescents 12 through 17 years of age (see sections 4.8 and 5.1).

Intermittent allergic rhinitis (presence of symptoms for less than 4 days per week or for less than 4 weeks) should be managed in accordance with the evaluation of patient's disease history and the treatment could be discontinued after symptoms are resolved and reinitiated upon their reappearance. In persistent allergic rhinitis (presence of symptoms for 4 days or more per week and for more than 4 weeks), continued treatment may be proposed to the patients during the allergen exposure periods.

Method of administration

Oral use.

The dose can be taken with or without food.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance, to any of the excipients listed in section 6.1, or to loratadine.

4.4 Special warnings and precautions for use

Paediatric population

In children below 2 years of age, the diagnosis of allergic rhinitis is particularly difficult to distinguish from other forms of rhinitis. The absence of upper respiratory tract infection or structural abnormalities, as well as patient history, physical examinations, and appropriate laboratory and skin tests should be considered.

Approximately 6 % of adults and children 2- to 11-year old are phenotypic poor metabolisers of desloratadine and exhibit a higher exposure (see section 5.2). The safety of desloratadine in children 2- to 11-years of age who are poor metabolisers is the same as in children who are normal metabolisers. The effects of desloratadine in poor metabolisers < 2 years of age have not been studied.

In the case of severe renal insufficiency, Aeries should be used with caution.

This medicinal product contains sorbitol; thus, patients with rare hereditary problems of fructose intolerance, glucose-galactose malabsorption or sucrase-isomaltase insufficiency should not take this medicine.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

No clinically relevant interactions were observed in clinical trials with desloratadine tablets in which erythromycin or ketoconazole were co-administered (see section 5.1).

Paediatric population

Interaction studies have only been performed in adults.

In a clinical pharmacology trial, Aeries tablets taken concomitantly with alcohol did not potentiate the performance impairing effects of alcohol (see section 5.1). However, cases of alcohol intolerance and intoxication have been reported during post-marketing use. Therefore, caution is recommended if alcohol is taken concomitantly.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

A large amount of data on pregnant women (more than 1,000 pregnancy outcomes) indicate no malformative nor foeto/ neonatal toxicity of desloratadine. Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to reproductive toxicity (see section 5.3). As a precautionary measure, it is preferable to avoid the use of Aeries during pregnancy.

Breast-feeding

Desloratadine has been identified in breastfed newborns/infants of treated women. The effect of desloratadine on newborns/infants is unknown. A decision must be made whether to discontinue breast-feeding or to discontinue/abstain from Aeries therapy taking into account the benefit of breast feeding for the child and the benefit of therapy for the woman.

Fertility

There are no data available on male and female fertility.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Aerius has no or negligible influence on the ability to drive and use machines based on clinical trials. Patients should be informed that most people do not experience drowsiness. Nevertheless, as there is individual variation in response to all medicinal products, it is recommended that patients are advised not to engage in activities requiring mental alertness, such as driving a car or using machines, until they have established their own response to the medicinal product.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

Paediatric population

In clinical trials in a paediatric population, the desloratadine syrup formulation was administered to a total of 246 children aged 6 months through 11 years. The overall incidence of adverse events in children 2 through 11 years of age was similar for the desloratadine and the placebo groups. In infants and toddlers aged 6 to 23 months, the most frequent adverse reactions reported in excess of placebo were diarrhoea (3.7 %), fever (2.3 %) and insomnia (2.3 %). In an additional study, no adverse events were seen in subjects between 6 and 11 years of age following a single 2.5 mg dose of desloratadine oral solution.

In a clinical trial with 578 adolescent patients, 12 through 17 years of age, the most common adverse event was headache; this occurred in 5.9 % of patients treated with desloratadine and 6.9 % of patients receiving placebo.

Adults and adolescents

At the recommended dose, in clinical trials involving adults and adolescents in a range of indications including allergic rhinitis and chronic idiopathic urticaria, undesirable effects with Aerius were reported in 3 % of patients in excess of those treated with placebo. The most frequent of adverse events reported in excess of placebo were fatigue (1.2 %), dry mouth (0.8 %) and headache (0.6 %).

Tabulated list of adverse reactions

The frequency of the clinical trial adverse reactions reported in excess of placebo and other undesirable effects reported during the post-marketing period are listed in the following table. Frequencies are defined as very common ($\geq 1/10$), common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$), uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$), rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$), very rare ($< 1/10,000$) and not known (cannot be estimated from the available data).

System Organ Class	Frequency	Adverse reactions seen with Aerius
Psychiatric disorders	Very rare	Hallucinations
Nervous system disorders	Common Common (children less than 2 years) Very rare	Headache Insomnia Dizziness, somnolence, insomnia, psychomotor hyperactivity, seizures
Cardiac disorders	Very rare Not known	Tachycardia, palpitations QT prolongation
Gastrointestinal disorders	Common Common (children less than 2 years) Very rare	Dry mouth Diarrhoea Abdominal pain, nausea, vomiting, dyspepsia, diarrhoea

System Organ Class	Frequency	Adverse reactions seen with Acrius
Hepatobiliary disorders	Very rare Not known	Elevations of liver enzymes, increased bilirubin, hepatitis Jaundice
Skin and subcutaneous tissue disorders	Not known	Photosensitivity
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Very rare	Myalgia
General disorders and administration site conditions	Common Common (children less than 2 years) Very rare Not known	Fatigue Fever Hypersensitivity reactions (such as anaphylaxis, angioedema, dyspnoea, pruritus, rash, and urticaria) Asthenia

Paediatric population

Other undesirable effects reported during the post-marketing period in paediatric patients with an unknown frequency included QT prolongation, arrhythmia, and bradycardia.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in [Appendix V](#).

4.9 Overdose

The adverse event profile associated with overdosage, as seen during post-marketing use, is similar to that seen with therapeutic doses, but the magnitude of the effects can be higher.

Treatment

In the event of overdose, consider standard measures to remove unabsorbed active substance. Symptomatic and supportive treatment is recommended.

Desloratadine is not eliminated by haemodialysis; it is not known if it is eliminated by peritoneal dialysis.

Symptoms

Based on a multiple dose clinical trial in adults and adolescents, in which up to 45 mg of desloratadine was administered (nine times the clinical dose), no clinically relevant effects were observed.

Paediatric population

The adverse event profile associated with overdosage, as seen during post-marketing use, is similar to that seen with therapeutic doses, but the magnitude of the effects can be higher.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: antihistamines – H₁ antagonist, ATC code: R06A X27

Mechanism of action

Desloratadine is a non-sedating, long-acting histamine antagonist with selective peripheral H₁-receptor antagonist activity. After oral administration, desloratadine selectively blocks peripheral histamine H₁-receptors because the substance is excluded from entry to the central nervous system.

Desloratadine has demonstrated antiallergic properties from *in vitro* studies. These include inhibiting the release of proinflammatory cytokines such as IL-4, IL-6, IL-8, and IL-13 from human mast cells/basophils, as well as inhibition of the expression of the adhesion molecule P-selectin on endothelial cells. The clinical relevance of these observations remains to be confirmed.

Clinical efficacy and safety

Paediatric population

Efficacy of Aeries oral solution has not been investigated in separate paediatric trials. However, the safety of desloratadine syrup formulation, which contains the same concentration of desloratadine as Aeries oral solution, was demonstrated in three paediatric trials. Children, 1-11 years of age, who were candidates for antihistamine therapy received a daily desloratadine dose of 1.25 mg (1 through 5 years of age) or 2.5 mg (6 through 11 years of age). Treatment was well tolerated as documented by clinical laboratory tests, vital signs, and ECG interval data, including QTc. When given at the recommended doses, the plasma concentrations of desloratadine (see section 5.2) were comparable in the paediatric and adult populations. Thus, since the course of allergic rhinitis/chronic idiopathic urticaria and the profile of desloratadine are similar in adults and paediatric patients, desloratadine efficacy data in adults can be extrapolated to the paediatric population.

Efficacy of Aeries syrup has not been investigated in paediatric trials in children less than 12 years of age.

Adults and adolescents

In a multiple dose clinical trial, in adults and adolescents, in which up to 20 mg of desloratadine was administered daily for 14 days, no statistically or clinically relevant cardiovascular effect was observed. In a clinical pharmacology trial, in adults and adolescents, in which desloratadine was administered to adults at a dose of 45 mg daily (nine times the clinical dose) for ten days, no prolongation of QTc interval was seen.

Desloratadine does not readily penetrate the central nervous system. In controlled clinical trials, at the recommended dose of 5 mg daily for adults and adolescents, there was no excess incidence of somnolence as compared to placebo. Aeries tablets given at a single daily dose of 7.5 mg to adults and adolescents did not affect psychomotor performance in clinical trials. In a single dose study performed in adults, desloratadine 5 mg did not affect standard measures of flight performance including exacerbation of subjective sleepiness or tasks related to flying.

In clinical pharmacology trials in adults, co-administration with alcohol did not increase the alcohol-induced impairment in performance or increase in sleepiness. No significant differences were found in the psychomotor test results between desloratadine and placebo groups, whether administered alone or with alcohol.

No clinically relevant changes in desloratadine plasma concentrations were observed in multiple-dose ketoconazole and erythromycin interaction trials.

In adult and adolescent patients with allergic rhinitis, Aeries tablets were effective in relieving symptoms such as sneezing, nasal discharge and itching, as well as ocular itching, tearing and redness, and itching of palate. Aeries effectively controlled symptoms for 24 hours. The efficacy of Aeries tablets has not been clearly demonstrated in trials with adolescent patients 12 through 17 years of age.

In addition to the established classifications of seasonal and perennial, allergic rhinitis can alternatively be classified as intermittent allergic rhinitis and persistent allergic rhinitis according to the duration of symptoms. Intermittent allergic rhinitis is defined as the presence of symptoms for less

than 4 days per week or for less than 4 weeks. Persistent allergic rhinitis is defined as the presence of symptoms for 4 days or more per week and for more than 4 weeks.

Aerius tablets were effective in alleviating the burden of seasonal allergic rhinitis as shown by the total score of the rhino-conjunctivitis quality of life questionnaire. The greatest amelioration was seen in the domains of practical problems and daily activities limited by symptoms.

Chronic idiopathic urticaria was studied as a clinical model for urticarial conditions, since the underlying pathophysiology is similar, regardless of etiology, and because chronic patients can be more easily recruited prospectively. Since histamine release is a causal factor in all urticarial diseases, desloratadine is expected to be effective in providing symptomatic relief for other urticarial conditions, in addition to chronic idiopathic urticaria, as advised in clinical guidelines.

In two placebo-controlled six week trials in patients with chronic idiopathic urticaria, Aerius was effective in relieving pruritus and decreasing the size and number of hives by the end of the first dosing interval. In each trial, the effects were sustained over the 24 hour dosing interval. As with other antihistamine trials in chronic idiopathic urticaria, the minority of patients who were identified as non-responsive to antihistamines was excluded. An improvement in pruritus of more than 50 % was observed in 55 % of patients treated with desloratadine compared with 19 % of patients treated with placebo. Treatment with Aerius also significantly reduced interference with sleep and daytime function, as measured by a four-point scale used to assess these variables.

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption

Desloratadine plasma concentrations can be detected within 30 minutes of desloratadine administration in adults and adolescents. Desloratadine is well absorbed with maximum concentration achieved after approximately 3 hours; the terminal phase half-life is approximately 27 hours. The degree of accumulation of desloratadine was consistent with its half-life (approximately 27 hours) and a once daily dosing frequency. The bioavailability of desloratadine was dose proportional over the range of 5 mg to 20 mg.

In a series of pharmacokinetic and clinical trials, 6 % of the subjects reached a higher concentration of desloratadine. The prevalence of this poor metaboliser phenotype was comparable for adult (6 %) and paediatric subjects 2- to 11-year old (6 %), and greater among Blacks (18 % adult, 16 % paediatric) than Caucasians (2 % adult, 3 % paediatric) in both populations.

In a multiple-dose pharmacokinetic study conducted with the tablet formulation in healthy adult subjects, four subjects were found to be poor metabolisers of desloratadine. These subjects had a C_{max} concentration about 3-fold higher at approximately 7 hours with a terminal phase half-life of approximately 89 hours.

Similar pharmacokinetic parameters were observed in a multiple-dose pharmacokinetic study conducted with the syrup formulation in paediatric poor metaboliser subjects 2- to 11-year old diagnosed with allergic rhinitis. The exposure (AUC) to desloratadine was about 6-fold higher and the C_{max} was about 3 to 4 fold higher at 3-6 hours with a terminal half-life of approximately 120 hours. Exposure was the same in adult and paediatric poor metabolisers when treated with age-appropriate doses. The overall safety profile of these subjects was not different from that of the general population. The effects of desloratadine in poor metabolizers < 2 years of age have not been studied.

In separate single dose studies, at the recommended doses, paediatric patients had comparable AUC and C_{max} values of desloratadine to those in adults who received a 5 mg dose of desloratadine syrup.

Distribution

Desloratadine is moderately bound (83 % - 87 %) to plasma proteins. There is no evidence of clinically relevant active substance accumulation following once daily adult and adolescent dosing of desloratadine (5 mg to 20 mg) for 14 days.

In a single dose, crossover study of desloratadine, the tablet and the syrup formulations were found to be bioequivalent. As Aeriis oral solution contains the same concentration of desloratadine, no bioequivalence study was required and it is expected to be equivalent to the syrup and tablet.

Biotransformation

The enzyme responsible for the metabolism of desloratadine has not been identified yet, and therefore, some interactions with other medicinal products cannot be fully excluded. Desloratadine does not inhibit CYP3A4 *in vivo*, and *in vitro* studies have shown that the medicinal product does not inhibit CYP2D6 and is neither a substrate nor an inhibitor of P-glycoprotein.

Elimination

In a single dose trial using a 7.5 mg dose of desloratadine, there was no effect of food (high-fat, high caloric breakfast) on the disposition of desloratadine. In another study, grapefruit juice had no effect on the disposition of desloratadine.

5.3 Preclinical safety data

Desloratadine is the primary active metabolite of loratadine. Non-clinical studies conducted with desloratadine and loratadine demonstrated that there are no qualitative or quantitative differences in the toxicity profile of desloratadine and loratadine at comparable levels of exposure to desloratadine.

Non-clinical data reveal no special hazard for humans based on conventional studies of safety pharmacology, repeated dose toxicity, genotoxicity, carcinogenic potential, toxicity to reproduction and development. The lack of carcinogenic potential was demonstrated in studies conducted with desloratadine and loratadine.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

sorbitol,
propylene glycol,
sucralose E 955,
hypromellose 2910,
sodium citrate dihydrate,
natural and artificial flavour (bubblegum),
citric acid anhydrous,
disodium edetate,
purified water

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

2 years

6.4 Special precautions for storage

Do not freeze. Store in the original package.

6.5 Nature and contents of container

Aerius oral solution, is supplied in 30, 50, 60, 100, 120, 150, 225 and 300 ml size Type III amber glass bottles closed with a plastic child resistant (C/R) screw closure having a multi-ply polyethylene-faced liner. All packages except the 150 ml package are supplied with a measuring spoon marked for doses of 2.5 ml and 5 ml. For the 150 ml package, a measuring spoon or an oral measuring syringe is provided, marked for doses of 2.5 ml and 5 ml.

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal

No special requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Merck Sharp & Dohme Ltd
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
United Kingdom

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBERS

EU/1/00/160/061-069

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 15 January 2001

Date of latest renewal: 15 January 2006

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEX II

- A. MANUFACTURERS RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE**
- B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE**
- C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION**
- D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT**

A. MANUFACTURERS RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

Name and address of the manufacturer responsible for batch release for film-coated tablets

SP Labo N.V.
Industriepark 30
2220 Heist-op-den-Berg
Belgium

Name and address of the manufacturer responsible for batch release for orodispersible tablet

SP Labo N.V.
Industriepark 30
2220 Heist-op-den-Berg
Belgium

Name and address of the manufacturer responsible for batch release for oral solution

SP Labo N.V.
Industriepark 30
2220 Heist-op-den-Berg
Belgium

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

Medicinal product subject to medical prescription.

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

- **Periodic Safety Update Reports**

The marketing authorisation holder shall submit periodic safety update reports for this product in accordance with the requirements set out in the list of Union reference dates (EURD list) provided for under Article 107c(7) of Directive 2001/83/EC and published on the European medicines web-portal.

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

- **Risk Management Plan (RMP)**

Not applicable.

ANNEX III
LABELLING AND PACKAGE LEAFLET

A. LABELLING

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING**BOX OF 1, 2, 3, 5, 7, 10, 14, 15, 20, 21, 30, 50, 90, 100 TABLETS****1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

Aerius 5 mg film-coated tablets
desloratadine

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each tablet contains 5 mg desloratadine.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Contains lactose.
See leaflet for further information.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

1 film-coated tablet
2 film-coated tablets
3 film-coated tablets
5 film-coated tablets
7 film-coated tablets
10 film-coated tablets
14 film-coated tablets
15 film-coated tablets
20 film-coated tablets
21 film-coated tablets
30 film-coated tablets
50 film-coated tablets
90 film-coated tablets
100 film-coated tablets

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Swallow the tablet whole with water.
Oral use
Read the package leaflet before use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY**8. EXPIRY DATE**

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Do not store above 30°C. Store in the original package.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE**11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

Merck Sharp & Dohme Ltd
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
United Kingdom

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/00/160/001	1 tablet
EU/1/00/160/002	2 tablets
EU/1/00/160/003	3 tablets
EU/1/00/160/004	5 tablets
EU/1/00/160/005	7 tablets
EU/1/00/160/006	10 tablets
EU/1/00/160/007	14 tablets
EU/1/00/160/008	15 tablets
EU/1/00/160/009	20 tablets
EU/1/00/160/010	21 tablets
EU/1/00/160/011	30 tablets
EU/1/00/160/012	50 tablets
EU/1/00/160/036	90 tablets
EU/1/00/160/013	100 tablets

13. BATCH NUMBER

Batch

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

Medicinal product subject to medical prescription.

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Aerius

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON BLISTERS OR STRIPS
--

BOX OF 1, 2, 3, 5, 7, 10, 14, 15, 20, 21, 30, 50, 90, 100 TABLETS
--

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Aerius 5 mg tablet
desloratadine

2. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER
--

MSD

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Batch

5. OTHER

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

BOX OF 5, 6, 10, 12, 15, 18, 20, 30, 50, 60, 90, 100 ORODISPERSIBLE TABLETS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Aerius 2.5 mg orodispersible tablets
desloratadine

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each dose of orodispersible tablet contains 2.5 mg desloratadine.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Contains mannitol and aspartame.
See leaflet for further information.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

5 orodispersible tablets
6 orodispersible tablets
10 orodispersible tablets
12 orodispersible tablets
15 orodispersible tablets
18 orodispersible tablets
20 orodispersible tablets
30 orodispersible tablets
50 orodispersible tablets
60 orodispersible tablets
90 orodispersible tablets
100 orodispersible tablets

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Oral use
Read the package leaflet before use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in the original package.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE**11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

Merck Sharp & Dohme Ltd
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
United Kingdom

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/00/160/037	5 orodispersible tablets
EU/1/00/160/038	6 orodispersible tablets
EU/1/00/160/039	10 orodispersible tablets
EU/1/00/160/040	12 orodispersible tablets
EU/1/00/160/041	15 orodispersible tablets
EU/1/00/160/042	18 orodispersible tablets
EU/1/00/160/043	20 orodispersible tablets
EU/1/00/160/044	30 orodispersible tablets
EU/1/00/160/045	50 orodispersible tablets
EU/1/00/160/046	60 orodispersible tablets
EU/1/00/160/047	90 orodispersible tablets
EU/1/00/160/048	100 orodispersible tablets

13. BATCH NUMBER

Batch

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

Medicinal product subject to medical prescription.

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Aerius 2.5 mg orodispersible tablet

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON BLISTERS OR STRIPS
--

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Aerius 2.5 mg orodispersible tablets
desloratadine

2. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER
--

MSD

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Batch

5. OTHER

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

BOX OF 5, 6, 10, 12, 15, 18, 20, 30, 50, 60, 90, 100 ORODISPERSIBLE TABLETS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Aerius 5 mg orodispersible tablets
desloratadine

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each dose of orodispersible tablet contains 5 mg desloratadine.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Contains mannitol and aspartame.
See leaflet for further information.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

5 orodispersible tablets
6 orodispersible tablets
10 orodispersible tablets
12 orodispersible tablets
15 orodispersible tablets
18 orodispersible tablets
20 orodispersible tablets
30 orodispersible tablets
50 orodispersible tablets
60 orodispersible tablets
90 orodispersible tablets
100 orodispersible tablets

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Oral use
Read the package leaflet before use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in the original package.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE**11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

Merck Sharp & Dohme Ltd
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
United Kingdom

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/00/160/049	5 orodispersible tablets
EU/1/00/160/050	6 orodispersible tablets
EU/1/00/160/051	10 orodispersible tablets
EU/1/00/160/052	12 orodispersible tablets
EU/1/00/160/053	15 orodispersible tablets
EU/1/00/160/054	18 orodispersible tablets
EU/1/00/160/055	20 orodispersible tablets
EU/1/00/160/056	30 orodispersible tablets
EU/1/00/160/057	50 orodispersible tablets
EU/1/00/160/058	60 orodispersible tablets
EU/1/00/160/059	90 orodispersible tablets
EU/1/00/160/060	100 orodispersible tablets

13. BATCH NUMBER

Batch

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

Medicinal product subject to medical prescription.

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Aerius 5 mg orodispersible tablet

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON BLISTERS OR STRIPS
--

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Aerius 5 mg orodispersible tablets
desloratadine

2. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER
--

MSD

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Batch

5. OTHER

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

BOTTLE OF 30 ML, 50 ML, 60 ML, 100 ML, 120 ML, 150 ML, 225 ML, 300 ML

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Aerius 0.5 mg/ml oral solution
desloratadine

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each ml of oral solution contains 0.5 mg desloratadine.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Contains propylene glycol and sorbitol.
See leaflet for further information.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

oral solution
30 ml with 1 spoon
50 ml with 1 spoon
60 ml with 1 spoon
100 ml with 1 spoon
120 ml with 1 spoon
150 ml with 1 spoon
150 ml with 1 oral syringe
225 ml with 1 spoon
300 ml with 1 spoon

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Oral use
Read the package leaflet before use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Do not freeze. Store in the original package.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE**11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

Merck Sharp & Dohme Ltd
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
United Kingdom

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/00/160/061	30 ml with 1 spoon
EU/1/00/160/062	50 ml with 1 spoon
EU/1/00/160/063	60 ml with 1 spoon
EU/1/00/160/064	100 ml with 1 spoon
EU/1/00/160/065	120 ml with 1 spoon
EU/1/00/160/066	150 ml with 1 spoon
EU/1/00/160/069	150 ml with 1 oral syringe
EU/1/00/160/067	225 ml with 1 spoon
EU/1/00/160/068	300 ml with 1 spoon

13. BATCH NUMBER

Batch

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

Medicinal product subject to medical prescription.

15. INSTRUCTIONS ON USE**16. INFORMATION IN BRAILLE**

Aerius

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS
BOTTLE OF 30 ML, 50 ML, 60 ML, 100 ML, 120 ML, 150 ML, 225 ML, 300 ML

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Aerius 0.5 mg/ml oral solution
desloratadine

2. METHOD OF ADMINISTRATION

Oral use

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Batch

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT

30 ml
50 ml
60 ml
100 ml
120 ml
150 ml
225 ml
300 ml

6. LIST OF EXCIPIENTS

Contains propylene glycol and sorbitol.
See leaflet for further information.

7. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Merck Sharp & Dohme Ltd
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
United Kingdom

8. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN
--

Keep out of the sight and reach of children.

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Do not freeze. Store in the original package.

B. PACKAGE LEAFLET

Package leaflet: Information for the patient

Aerius 5 mg film-coated tablets desloratadine

Read all of this leaflet carefully before you start taking this medicine because it contains important information for you.

- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor, pharmacist or nurse.
- This medicine has been prescribed for you only. Do not pass it on to others. It may harm them, even if their signs of illness are the same as yours.
- If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. **See section 4.**

What is in this leaflet

1. What Aerius is and what it is used for
2. What you need to know before you take Aerius
3. How to take Aerius
4. Possible side effects
5. How to store Aerius
6. Contents of the pack and other information

1. What Aerius is and what it is used for

What Aerius is

Aerius contains desloratadine which is an antihistamine.

How Aerius works

Aerius is an antiallergy medicine that does not make you drowsy. It helps control your allergic reaction and its symptoms.

When Aerius should be used

Aerius relieves symptoms associated with allergic rhinitis (inflammation of the nasal passages caused by an allergy, for example, hay fever or allergy to dust mites) in adults and adolescents 12 years of age and older. These symptoms include sneezing, runny or itchy nose, itchy palate, and itchy, red or watery eyes.

Aerius is also used to relieve the symptoms associated with urticaria (a skin condition caused by an allergy). These symptoms include itching and hives.

Relief of these symptoms lasts a full day and helps you to resume your normal daily activities and sleep.

2. What you need to know before you take Aerius

Do not take Aerius

- if you are allergic to desloratadine, or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6) or to loratadine.

Warnings and precautions

Talk to your doctor, pharmacist or nurse before taking Aerius:

- if you have poor kidney function.

Use in children and adolescents

Do not give this medicine to children less than 12 years of age.

Other medicines and Aeries

There are no known interactions of Aeries with other medicines.

Tell your doctor or pharmacist if you are taking, have recently taken or might take any other medicines.

Aeries with food, drink and alcohol

Aeries may be taken with or without a meal.

Use caution when taking Aeries with alcohol.

Pregnancy, breast-feeding and fertility

If you are pregnant or breast-feeding, think you may be pregnant or are planning to have a baby, ask your doctor or pharmacist for advice before taking this medicine.

Taking Aeries is not recommended if you are pregnant or nursing a baby.

Fertility

There is no data available on male/female fertility.

Driving and using machines

At the recommended dose, this medicine is not expected to affect your ability to drive or use machines. Although most people do not experience drowsiness, it is recommended not to engage in activities requiring mental alertness, such as driving a car or operating machinery until you have established your own response to the medicinal product.

Aeries contains lactose

Aeries tablets contain lactose. If you have been told by your doctor that you have an intolerance to some sugars, contact your doctor before taking this medicinal product.

3. How to take Aeries

Always take this medicine exactly as your doctor or pharmacist has told you. Check with your doctor or pharmacist if you are not sure.

Adults and adolescents 12 years of age and over

The recommended dose is one tablet once a day with water, with or without food.

This medicine is for oral use.

Swallow the tablet whole.

Regarding the duration of treatment, your physician will determine the type of allergic rhinitis you are suffering from and will determine for how long you should take Aeries.

If your allergic rhinitis is intermittent (presence of symptoms for less than 4 days per week or for less than 4 weeks), your physician will recommend you a treatment schedule that will depend on the evaluation of the history of your disease.

If your allergic rhinitis is persistent (presence of symptoms for 4 days or more per week and for more than 4 weeks), your physician may recommend you a longer term treatment.

For urticaria, the duration of treatment may be variable from patient to patient and therefore you should follow the instructions of your physician.

If you take more Aeries than you should

Take Aeries only as it is prescribed for you. No serious problems are expected with accidental overdose. However, if you take more Aeries than you were told to, tell your doctor, pharmacist or nurse immediately.

If you forget to take Acrius

If you forget to take your dose on time, take it as soon as possible and then go back to your regular dosing schedule. Do not take a double dose to make up for a forgotten dose.

If you stop taking Acrius

If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor, pharmacist or nurse.

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them.

During the marketing of Acrius, cases of severe allergic reactions (difficulty in breathing, wheezing, itching, hives and swelling) have been reported very rarely. If you notice any of these serious side effects, stop taking the medicine and seek urgent medical advice straight away.

In clinical studies in adults, side effects were about the same as with a dummy tablet. However, fatigue, dry mouth and headache were reported more often than with a dummy tablet. In adolescents, headache was the most commonly reported side effect.

In clinical studies with Acrius, the following side effects were reported as:

Common: the following may affect up to 1 in 10 people

- fatigue
- dry mouth
- headache

Adults

During the marketing of Acrius, the following side effects were reported as:

Very rare: the following may affect up to 1 in 10,000 people

- | | | |
|---|----------------------|-----------------------------------|
| ● severe allergic reactions | ● rash | ● pounding or irregular heartbeat |
| ● fast heartbeat | ● stomach ache | ● feeling sick (nausea) |
| ● vomiting | ● upset stomach | ● diarrhoea |
| ● dizziness | ● drowsiness | ● inability to sleep |
| ● muscle pain | ● hallucinations | ● seizures |
| ● restlessness with increased body movement | ● liver inflammation | ● abnormal liver function tests |

Not known: frequency cannot be estimated from the available data

- unusual weakness
- yellowing of the skin and/or eyes
- increased sensitivity of the skin to the sun, even in case of hazy sun, and to UV light, for instance to UV lights of a solarium
- change in the way the heart beats

Children

Not known: frequency cannot be estimated from the available data

- slow heartbeat
- change in the way the heart beats

Reporting of side effects

If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via [the national reporting system listed in Appendix V](#). By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store Acrius

Keep this medicine out of the sight and reach of children.

Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the carton and blister after EXP. The expiry date refers to the last day of that month.

Do not store above 30°C. Store in the original package.

Do not use this medicine if you notice any change in the appearance of the tablets.

Do not throw away any medicines via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to throw away medicines you no longer use. These measures will help to protect the environment.

6. Contents of the pack and other information

What Acrius contains

- The active substance is desloratadine 5 mg
- The other ingredients of the tablet are calcium hydrogen phosphate dihydrate, microcrystalline cellulose, maize starch, talc. Tablet coating contains film coat (containing lactose monohydrate, hypromellose, titanium dioxide, macrogol 400, indigotin (E132)), clear coat (containing hypromellose, macrogol 400), carnauba wax, white wax.

What Acrius looks like and contents of the pack

Acrius 5 mg film-coated tablets are packed in blisters in packs of 1, 2, 3, 5, 7, 10, 14, 15, 20, 21, 30, 50, 90 or 100 tablets.

Not all pack sizes may be marketed.

Marketing Authorisation Holder and Manufacturer

Marketing Authorisation Holder: Merck Sharp & Dohme Ltd, Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU, United Kingdom.

Manufacturer: SP Labo N.V., Industriepark 30, B-2220 Heist-op-den-Berg, Belgium.

For any information about this medicinal product, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium BVBA/SPRL

Tél/Tel: 0800 38 693 (+32(0)27766211)

dpoc_belux@merck.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme

Tel. + 370 5 278 02 47

msd_lietuva@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД

Тел.: +359 2 819 3737

info-msdbg@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium BVBA/SPRL

Tél/Tel: 0800 38 693 (+32(0)27766211)

dpoc_belux@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: + 45 4482 4000
dkmail@merck.com

Deutschland

MSD SHARP & DOHME GMBH
Tel: 0800 673 673 673
(+49 (0) 89 4561 2612)
e-mail@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel: + 372 6144 200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.B.E.E.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

France

MSD France
Tél: + 33 (0)1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 70 00

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Nederland

Merck Sharp & Dohme BV
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
msd-medizin@merck.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
clic@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: + 40 21 529 29 00
msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila
d.o.o.
Tel: +386 1 5204 201
msd.slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@merck.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ.: 800 00 673
(+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: + 371 67364224
msd_lv@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: + 358 (0)9 804 650
info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom

Merck Sharp & Dohme Limited
Tel: +44 (0) 1992 467272
medicalinformationuk@merck.com

This leaflet was last revised in

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency website
<http://www.ema.europa.eu>.

Package leaflet: Information for the patient

Aerius 2.5 mg orodispersible tablets desloratadine

Read all of this leaflet carefully before you start taking this medicine because it contains important information for you.

- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor, pharmacist or nurse.
- This medicine has been prescribed for you only. Do not pass it on to others. It may harm them, even if their signs of illness are the same as yours.
- If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. **See section 4.**

What is in this leaflet

1. What Aerius orodispersible tablet is and what it is used for
2. What you need to know before you take Aerius orodispersible tablet
3. How to take Aerius orodispersible tablet
4. Possible side effects
5. How to store Aerius orodispersible tablet
6. Contents of the pack and other information

1. What Aerius orodispersible tablet is and what it is used for

What Aerius is

Aerius contains desloratadine which is an antihistamine.

How Aerius works

Aerius orodispersible tablet is an antiallergy medicine that does not make you drowsy. It helps control your allergic reaction and its symptoms.

When Aerius should be used

Aerius orodispersible tablet relieves symptoms associated with allergic rhinitis (inflammation of the nasal passages caused by an allergy, for example, hay fever or allergy to dust mites) in adults, adolescents and children 6 years of age and older. These symptoms include sneezing, runny or itchy nose, itchy palate, and itchy, red or watery eyes.

Aerius orodispersible tablet is also used to relieve the symptoms associated with urticaria (a skin condition caused by an allergy). These symptoms include itching and hives.

Relief of these symptoms lasts a full day and helps you to resume your normal daily activities and sleep.

2. What you need to know before you take Aerius orodispersible tablet

Do not take Aerius orodispersible tablet

- if you are allergic to desloratadine, or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6) or to loratadine.

Warnings and precautions

Talk to your doctor, pharmacist or nurse before taking Aerius:

- if you have poor kidney function.

Use in children and adolescents

Do not give this medicine to children less than 6 years of age.

Other medicines and Aeries

There are no known interactions of Aeries with other medicines.

Tell your doctor or pharmacist if you are taking, have recently taken or might take any other medicines.

Aeries orodispersible tablet with food, drink and alcohol

Aeries orodispersible tablet does not need to be taken with water or liquid. Additionally, Aeries orodispersible tablet may be taken with or without a meal. Use caution when taking Aeries with alcohol.

Pregnancy, breast-feeding and fertility

If you are pregnant or breast-feeding, think you may be pregnant or are planning to have a baby, ask your doctor or pharmacist for advice before taking this medicine.

Taking Aeries is not recommended if you are pregnant or nursing a baby.

Fertility

There is no data available on male/female fertility.

Driving and using machines

At the recommended dose, this medicine is not expected to affect your ability to drive or use machines. Although most people do not experience drowsiness, it is recommended not to engage in activities requiring mental alertness, such as driving a car or operating machinery until you have established your own response to the medicinal product.

Aeries orodispersible tablet contains aspartame

This product contains aspartame. Aspartame is a source of phenylalanine, which may be harmful for people with phenylketonuria.

3. How to take Aeries orodispersible tablet

Always take this medicine exactly as your doctor or pharmacist has told you. Check with your doctor or pharmacist if you are not sure.

Adults and adolescents 12 years of age and over

The recommended dose is two tablets once a day with or without food.

This medicine is for oral use.

Before using, carefully peel open the blister and remove the dose of orodispersible tablet without crushing it. Place it in your mouth and it will disperse immediately. Water or other liquid is not needed to swallow the dose. Take the dose immediately after removal from the blister.

Children from 6 to 11 years of age

The recommended dose is one tablet once a day with or without food.

Regarding the duration of treatment, your physician will determine the type of allergic rhinitis you are suffering from and will determine for how long you should take Aeries orodispersible tablets.

If your allergic rhinitis is intermittent (presence of symptoms for less than 4 days per week or for less than 4 weeks), your physician will recommend you a treatment schedule that will depend on the evaluation of the history of your disease.

If your allergic rhinitis is persistent (presence of symptoms for 4 days or more per week and for more than 4 weeks), your physician may recommend you a longer term treatment.

For urticaria, the duration of treatment may be variable from patient to patient and therefore you should follow the instructions of your physician.

If you take more Acrius orodispersible tablet than you should

Take Acrius orodispersible tablet only as prescribed for you. No serious problems are expected with accidental overdose. However, if you take more Acrius orodispersible tablet than you were told to, tell your doctor, pharmacist or nurse immediately.

If you forget to take Acrius orodispersible tablet

If you forget to take your dose on time, take it as soon as possible and then go back to your regular dosing schedule. Do not take a double dose to make up for forgotten individual doses.

If you stop taking Acrius orodispersible tablet

If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor, pharmacist or nurse.

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects although not everybody gets them.

During the marketing of Acrius, cases of severe allergic reactions (difficulty in breathing, wheezing, itching, hives and swelling) have been reported very rarely. If you notice any of these serious side effects, stop taking the medicine and seek urgent medical advice straight away.

In clinical studies in adults, side effects were about the same as with a dummy tablet. However, fatigue, dry mouth and headache were reported more often than with a dummy tablet. In adolescents, headache was the most commonly reported side effect.

In clinical studies with Acrius, the following side effects were reported as:

Common: the following may affect up to 1 in 10 people

- fatigue
- dry mouth
- headache

Adults

During the marketing of Acrius, the following side effects were reported as:

Very rare: the following may affect up to 1 in 10,000 people

- | | | |
|---|----------------------|-----------------------------------|
| ● severe allergic reactions | ● rash | ● pounding or irregular heartbeat |
| ● fast heartbeat | ● stomach ache | ● feeling sick (nausea) |
| ● vomiting | ● upset stomach | ● diarrhoea |
| ● dizziness | ● drowsiness | ● inability to sleep |
| ● muscle pain | ● hallucinations | ● seizures |
| ● restlessness with increased body movement | ● liver inflammation | ● abnormal liver function tests |

Not known: frequency cannot be estimated from the available data

- unusual weakness
- yellowing of the skin and/or eyes
- increased sensitivity of the skin to the sun, even in case of hazy sun, and to UV light, for instance to UV lights of a solarium
- change in the way the heart beats

Children

Not known: frequency cannot be estimated from the available data

- slow heartbeat
- change in the way the heart beats

Reporting of side effects

If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via [the national reporting system listed in Appendix V](#). By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store Acrius orodispersible tablet

Keep this medicine out of the sight and reach of children.

Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the carton and blister after EXP. The expiry date refers to the last day of that month.

Store in the original package.

Do not use this medicine if you notice any change in the appearance of Acrius orodispersible tablet.

Do not throw away any medicines via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to throw away medicines you no longer use. These measures will help to protect the environment.

6. Contents of the pack and other information

What Acrius orodispersible tablet contains

- The active substance is desloratadine 2.5 mg
- The other ingredients are microcrystalline cellulose, pregelatinized starch, sodium starch glycolate, magnesium stearate, butylated methacrylate copolymer, crospovidone, sodium hydrogen carbonate, citric acid, colloidal silicon dioxide, ferric oxide, mannitol, aspartame (E951) and flavour Tutti-Frutti.

What Acrius orodispersible tablet looks like and contents of the pack

Acrius 2.5 mg orodispersible tablet is light red, speckled, and round with “K” branded on one side. Acrius orodispersible tablet is packed in unit dose blisters in packs of 5, 6, 10, 12, 15, 18, 20, 30, 50, 60, 90 and 100 doses of orodispersible tablet. Not all pack sizes may be marketed.

Marketing Authorisation Holder and Manufacturer

Marketing Authorisation Holder: Merck Sharp & Dohme Ltd, Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU, United Kingdom.

Manufacturer: SP Labo N.V., Industriepark 30, B-2220 Heist-op-den-Berg, Belgium.

For any information about this medicinal product, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium BVBA/SPRL

Tél/Tel: 0800 38 693 (+32(0)27766211)

dpoc_belux@merck.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme

Tel. + 370 5 278 02 47

msd_lietuva@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: + 45 4482 4000
dkmail@merck.com

Deutschland

MSD SHARP & DOHME GMBH
Tel: 0800 673 673 673
(+49 (0) 89 4561 2612)
e-mail@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel: + 372 6144 200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.B.E.E.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

France

MSD France
Tél: + 33 (0)1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: 0800 38 693 (+32(0)27766211)
dpoc_belux@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Nederland

Merck Sharp & Dohme BV
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
msd-medizin@merck.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
cllc@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: + 40 21 529 2900
msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila
d.o.o.
Tel: +386 1 5204 201
msd.slovenia@merck.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 70 00

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: + 358 (0)9 804 650
info@msd.fi

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ.: 800 00 673
(+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: + 371 67364224
msd_lv@merck.com

United Kingdom

Merck Sharp & Dohme Limited
Tel: +44 (0) 1992 467272
medicalinformationuk@merck.com

This leaflet was last revised in

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency website
<http://www.ema.europa.eu>.

Package leaflet: Information for the patient

Aerius 5 mg orodispersible tablets desloratadine

Read all of this leaflet carefully before you start taking this medicine because it contains important information for you.

- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor, pharmacist or nurse.
- This medicine has been prescribed for you only. Do not pass it on to others. It may harm them, even if their signs of illness are the same as yours.
- If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. **See section 4.**

What is in this leaflet

1. What Aerius orodispersible tablet is and what it is used for
2. What you need to know before you take Aerius orodispersible tablet
3. How to take Aerius orodispersible tablet
4. Possible side effects
5. How to store Aerius orodispersible tablet
6. Contents of the pack and other information

1. What Aerius orodispersible tablet is and what it is used for

What Aerius is

Aerius contains desloratadine which is an antihistamine.

How Aerius works

Aerius orodispersible tablet is an antiallergy medicine that does not make you drowsy. It helps control your allergic reaction and its symptoms.

When Aerius should be used

Aerius orodispersible tablet relieves symptoms associated with allergic rhinitis (inflammation of the nasal passages caused by an allergy, for example, hay fever or allergy to dust mites) in adults and adolescents 12 years of age and older. These symptoms include sneezing, runny or itchy nose, itchy palate, and itchy, red or watery eyes.

Aerius orodispersible tablet is also used to relieve the symptoms associated with urticaria (a skin condition caused by an allergy). These symptoms include itching and hives.

Relief of these symptoms lasts a full day and helps you to resume your normal daily activities and sleep.

2. What you need to know before you take Aerius orodispersible tablet

Do not take Aerius orodispersible tablet

- if you are allergic to desloratadine, or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6) or to loratadine.

Warnings and precautions

Talk to your doctor, pharmacist or nurse before taking Aerius:

- if you have poor kidney function.

Use in children and adolescents

Do not give this medicine to children less than 12 years of age.

Other medicines and Aeries

There are no known interactions of Aeries with other medicines.

Tell your doctor or pharmacist if you are taking, have recently taken or might take any other medicines.

Aeries orodispersible tablet with food, drink and alcohol

Aeries orodispersible tablet does not need to be taken with water or liquid. Additionally, Aeries orodispersible tablet may be taken with or without a meal. Use caution when taking Aeries with alcohol.

Pregnancy, breast-feeding and fertility

If you are pregnant or breast-feeding, think you may be pregnant or are planning to have a baby, ask your doctor or pharmacist for advice before taking this medicine.

Taking Aeries is not recommended if you are pregnant or nursing a baby.

Fertility

There is no data available on male/female fertility.

Driving and using machines

At the recommended dose, this medicine is not expected to affect your ability to drive or use machines. Although most people do not experience drowsiness, it is recommended not to engage in activities requiring mental alertness, such as driving a car or operating machinery until you have established your own response to the medicinal product.

Aeries orodispersible tablet contains aspartame

This product contains aspartame. Aspartame is a source of phenylalanine, which may be harmful for people with phenylketonuria.

3. How to take Aeries orodispersible tablet

Always take this medicine exactly as your doctor or pharmacist has told you. Check with your doctor or pharmacist if you are not sure.

Adults and adolescents 12 years of age and over

The recommended dose is one tablet once a day with or without food.

This medicine is for oral use.

Before using, carefully peel open the blister and remove the dose of orodispersible tablet without crushing it. Place it in your mouth and it will disperse immediately. Water or other liquid is not needed to swallow the dose. Take the dose immediately after removal from the blister.

Regarding the duration of treatment, your physician will determine the type of allergic rhinitis you are suffering from and will determine for how long you should take Aeries orodispersible tablets.

If your allergic rhinitis is intermittent (presence of symptoms for less than 4 days per week or for less than 4 weeks), your physician will recommend you a treatment schedule that will depend on the evaluation of the history of your disease.

If your allergic rhinitis is persistent (presence of symptoms for 4 days or more per week and for more than 4 weeks), your physician may recommend you a longer term treatment.

For urticaria, the duration of treatment may be variable from patient to patient and therefore you should follow the instructions of your physician.

If you take more Acrius orodispersible tablet than you should

Take Acrius orodispersible tablet only as prescribed for you. No serious problems are expected with accidental overdose. However, if you take more Acrius orodispersible tablet than you were told to, tell your doctor, pharmacist or nurse immediately.

If you forget to take Acrius orodispersible tablet

If you forget to take your dose on time, take it as soon as possible and then go back to your regular dosing schedule. Do not take a double dose to make up for forgotten individual doses.

If you stop taking Acrius orodispersible tablet

If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor, pharmacist or nurse.

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects although not everybody gets them.

During the marketing of Acrius, cases of severe allergic reactions (difficulty in breathing, wheezing, itching, hives and swelling) have been reported very rarely. If you notice any of these serious side effects, stop taking the medicine and seek urgent medical advice straight away.

In clinical studies in adults, side effects were about the same as with a dummy tablet. However, fatigue, dry mouth and headache were reported more often than with a dummy tablet. In adolescents, headache was the most commonly reported side effect.

In clinical studies with Acrius, the following side effects were reported as:

Common: the following may affect up to 1 in 10 people

- fatigue
- dry mouth
- headache

Adults

During the marketing of Acrius, the following side effects were reported as:

Very rare: the following may affect up to 1 in 10,000 people

- | | | |
|---|----------------------|-----------------------------------|
| ● severe allergic reactions | ● rash | ● pounding or irregular heartbeat |
| ● fast heartbeat | ● stomach ache | ● feeling sick (nausea) |
| ● vomiting | ● upset stomach | ● diarrhoea |
| ● dizziness | ● drowsiness | ● inability to sleep |
| ● muscle pain | ● hallucinations | ● seizures |
| ● restlessness with increased body movement | ● liver inflammation | ● abnormal liver function tests |

Not known: frequency cannot be estimated from the available data

- unusual weakness
- yellowing of the skin and/or eyes
- increased sensitivity of the skin to the sun, even in case of hazy sun, and to UV light, for instance to UV lights of a solarium
- change in the way the heart beats

Children

Not known: frequency cannot be estimated from the available data

- slow heartbeat
- change in the way the heart beats

Reporting of side effects

If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via [the national reporting system listed in Appendix V](#). By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store Acrius orodispersible tablet

Keep this medicine out of the sight and reach of children.

Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the carton and blister after EXP. The expiry date refers to the last day of that month.

Store in the original package.

Do not use this medicine if you notice any change in the appearance of Acrius orodispersible tablet.

Do not throw away any medicines via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to throw away medicines you no longer use. These measures will help to protect the environment.

6. Contents of the pack and other information

What Acrius orodispersible tablet contains

- The active substance is desloratadine 5 mg
- The other ingredients are microcrystalline cellulose, pregelatinized starch, sodium starch glycolate, magnesium stearate, butylated methacrylate copolymer, crospovidone, sodium hydrogen carbonate, citric acid, colloidal silicon dioxide, ferric oxide, mannitol, aspartame (E951) and flavour Tutti-Frutti.

What Acrius orodispersible tablet looks like and contents of the pack

Acrius 5 mg orodispersible tablet is light red, speckled, and round with “A” branded on one side. Acrius orodispersible tablet is packed in unit dose blisters in packs of 5, 6, 10, 12, 15, 18, 20, 30, 50, 60, 90 and 100 doses of orodispersible tablet. Not all pack sizes may be marketed.

Marketing Authorisation Holder and Manufacturer

Marketing Authorisation Holder: Merck Sharp & Dohme Ltd, Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU, United Kingdom.

Manufacturer: SP Labo N.V., Industriepark 30, B-2220 Heist-op-den-Berg, Belgium.

For any information about this medicinal product, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium BVBA/SPRL

Tél/Tel: 0800 38 693 (+32(0)27766211)

dpoc_belux@merck.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme

Tel. + 370 5 278 02 47

msd_lietuva@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: + 45 4482 4000
dkmail@merck.com

Deutschland

MSD SHARP & DOHME GMBH
Tel: 0800 673 673 673
(+49 (0) 89 4561 2612)
e-mail@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel: + 372 6144 200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.B.E.E.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

France

MSD France
Tél: + 33 (0)1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: 0800 38 693 (+32(0)27766211)
dpoc_belux@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Nederland

Merck Sharp & Dohme BV
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
msd-medizin@merck.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
cllc@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: + 40 21 529 29 00
msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila
d.o.o.
Tel: +386 1 5204 201
msd.slovenia@merck.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: + 358 (0)9 804 650
info@msd.fi

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ.: 800 00 673
(+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: + 371 67364224
msd_lv@merck.com

United Kingdom

Merck Sharp & Dohme Limited
Tel: +44 (0) 1992 467272
medicalinformationuk@merck.com

This leaflet was last revised in

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency website
<http://www.ema.europa.eu>.

Package leaflet: Information for the patient

Aerius 0.5 mg/ml oral solution desloratadine

Read all of this leaflet carefully before you start taking this medicine because it contains important information for you.

- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor, pharmacist or nurse.
- This medicine has been prescribed for you only. Do not pass it on to others. It may harm them, even if their signs of illness are the same as yours.
- If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. **See section 4.**

What is in this leaflet

1. What Aerius oral solution is and what it is used for
2. What you need to know before you take Aerius oral solution
3. How to take Aerius oral solution
4. Possible side effects
5. How to store Aerius oral solution
6. Contents of the pack and other information

1. What Aerius oral solution is and what it is used for

What Aerius is

Aerius contains desloratadine which is an antihistamine.

How Aerius works

Aerius oral solution is an antiallergy medicine that does not make you drowsy. It helps control your allergic reaction and its symptoms.

When Aerius should be used

Aerius oral solution relieves symptoms associated with allergic rhinitis (inflammation of the nasal passages caused by an allergy, for example, hay fever or allergy to dust mites) in adults, adolescents and children 1 year of age and older. These symptoms include sneezing, runny or itchy nose, itchy palate, and itchy, red or watery eyes.

Aerius oral solution is also used to relieve the symptoms associated with urticaria (a skin condition caused by an allergy). These symptoms include itching and hives.

Relief of these symptoms lasts a full day and helps you to resume your normal daily activities and sleep.

2. What you need to know before you take Aerius oral solution

Do not take Aerius oral solution

- if you are allergic to desloratadine, or to any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6) or to loratadine.

Warnings and precautions

Talk to your doctor, pharmacist or nurse before taking Aerius:

- if you have poor kidney function.

Use in children and adolescents

Do not give this medicine to children less than 1 year of age.

Other medicines and Aeries

There are no known interactions of Aeries with other medicines.

Tell your doctor or pharmacist if you are taking, have recently taken or might take any other medicines.

Aeries oral solution with food, drink and alcohol

Aeries may be taken with or without a meal.

Use caution when taking Aeries with alcohol.

Pregnancy, breast-feeding and fertility

If you are pregnant or breast-feeding, think you may be pregnant or are planning to have a baby, ask your doctor or pharmacist for advice before taking this medicine.

Taking Aeries oral solution is not recommended if you are pregnant or nursing a baby.

Fertility

There is no data available on male/female fertility.

Driving and using machines

At the recommended dose, this medicine is not expected to affect your ability to drive or use machines. Although most people do not experience drowsiness, it is recommended not to engage in activities requiring mental alertness, such as driving a car or operating machinery until you have established your own response to the medicinal product.

Aeries oral solution contains sorbitol

Aeries oral solution contains sorbitol. If you have been told by your doctor that you have an intolerance to some sugars, contact your doctor before taking this medicinal product.

3. How to take Aeries oral solution

Always take this medicine exactly as your doctor or pharmacist has told you. Check with your doctor or pharmacist if you are not sure.

Children

Children 1 through 5 years of age:

The recommended dose is 2.5 ml ($\frac{1}{2}$ of a 5 ml spoonful) of oral solution once a day.

Children 6 through 11 years of age:

The recommended dose is 5 ml (one 5 ml spoonful) of oral solution once a day.

Adults and adolescents 12 years of age and over

The recommended dose is 10 ml (two 5 ml spoonfuls) of oral solution once a day.

In case an oral measuring syringe is provided with the bottle of oral solution, you can alternatively use it to take the appropriate amount of oral solution.

This medicine is for oral use.

Swallow the dose of oral solution and then drink some water. You can take this medicine with or without food.

Regarding the duration of treatment, your physician will determine the type of allergic rhinitis you are suffering from and will determine for how long you should take Aeries oral solution.

If your allergic rhinitis is intermittent (presence of symptoms for less than 4 days per week or for less than 4 weeks), your physician will recommend you a treatment schedule that will depend on the evaluation of the history of your disease.

If your allergic rhinitis is persistent (presence of symptoms for 4 days or more per week and for more than 4 weeks), your physician may recommend you a longer term treatment.

For urticaria, the duration of treatment may be variable from patient to patient and therefore you should follow the instructions of your physician.

If you take more Acrius oral solution than you should

Take Acrius oral solution only as it is prescribed for you. No serious problems are expected with accidental overdose. However, if you take more Acrius oral solution than you were told to, tell your doctor, pharmacist or nurse immediately.

If you forget to take Acrius oral solution

If you forget to take your dose on time, take it as soon as possible and then go back to your regular dosing schedule. Do not take a double dose to make up for a forgotten dose.

If you stop taking Acrius oral solution

If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor, pharmacist or nurse.

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them.

During the marketing of Acrius, cases of severe allergic reactions (difficulty in breathing, wheezing, itching, hives and swelling) have been reported very rarely. If you notice any of these serious side effects, stop taking the medicine and seek urgent medical advice straight away.

In clinical studies in most children and adults, side effects with Acrius were about the same as with a dummy solution or tablet. However, common side effects in children less than 2 years of age were diarrhoea, fever and insomnia while in adults, fatigue, dry mouth and headache were reported more often than with a dummy tablet.

In clinical studies with Acrius, the following side effects were reported as:

Children

Common in children less than 2 years of age: the following may affect up to 1 in 10 children

- diarrhoea
- fever
- insomnia

Adults

Common: the following may affect up to 1 in 10 people

- fatigue
- dry mouth
- headache

During the marketing of Acrius, the following side effects were reported as:

Adults

Very rare: the following may affect up to 1 in 10,000 people

- | | | |
|-----------------------------|-----------------|-----------------------------------|
| ● severe allergic reactions | ● rash | ● pounding or irregular heartbeat |
| ● fast heartbeat | ● stomach ache | ● feeling sick (nausea) |
| ● vomiting | ● upset stomach | ● diarrhoea |

- dizziness
- muscle pain
- restlessness with increased body movement
- drowsiness
- hallucinations
- liver inflammation
- inability to sleep
- seizures
- abnormal liver function tests

Not known: frequency cannot be estimated from the available data

- unusual weakness
- increased sensitivity of the skin to the sun, even in case of hazy sun, and to UV light, for instance to UV lights of a solarium
- change in the way the heart beats
- yellowing of the skin and/or eyes

Children

Not known: frequency cannot be estimated from the available data

- slow heartbeat
- change in the way the heart beats

Reporting of side effects

If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via **the national reporting system listed in Appendix V**. By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store Aerius oral solution

Keep this medicine out of the sight and reach of children.

Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the bottle after EXP. The expiry date refers to the last day of that month.

Do not freeze. Store in the original package.

Do not use this medicine if you notice any change in the appearance of the oral solution.

Do not throw away any medicines via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to throw away medicines you no longer use. These measures will help to protect the environment.

6. Contents of the pack and other information

What Aerius oral solution contains

- The active substance is desloratadine 0.5 mg/ml
- The other ingredients of the oral solution are sorbitol, propylene glycol, sucralose E 955, hypromellose 2910, sodium citrate dihydrate, natural and artificial flavour (bubblegum), citric acid anhydrous, disodium edetate and purified water.

What Aerius oral solution looks like and contents of the pack

Aerius oral solution is available in bottles of 30, 50, 60, 100, 120, 150, 225 and 300 ml, with a childproof cap. For all packages except the 150 ml bottle, a measuring spoon is provided, marked for doses of 2.5 ml and 5 ml. For the 150 ml package, a measuring spoon or an oral measuring syringe is provided, marked for doses of 2.5 ml and 5 ml.

Not all pack sizes may be marketed.

Marketing Authorisation Holder and Manufacturer

Marketing Authorisation Holder: Merck Sharp & Dohme Ltd, Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU, United Kingdom.

Manufacturer: SP Labo N.V., Industriepark 30, B-2220 Heist-op-den-Berg, Belgium.

For any information about this medicinal product, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder:

België/Belgique/Belgien

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: 0800 38 693 (+32(0)27766211)
dpoc_belux@merck.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. + 370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: 0800 38 693 (+32(0)27766211)
dpoc_belux@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: + 45 4482 4000
dkmail@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Deutschland

MSD SHARP & DOHME GMBH
Tel: 0800 673 673 673
(+49 (0) 89 4561 2612)
e-mail@msd.de

Nederland

Merck Sharp & Dohme BV
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Ελλάδα

MSD A.Φ.B.E.E.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
msd-medizin@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

France

MSD France
Tél: + 33 (0)1 80 46 40 40

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
clic@merck.com

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@merck.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ.: 800 00 673
(+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: + 371 67364224
msd_lv@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: + 40 21 529 29 00
msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila
d.o.o.
Tel: +386 1 5204 201
msd.slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: + 358 (0)9 804 650
info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom

Merck Sharp & Dohme Limited
Tel: +44 (0) 1992 467272
medicalinformationuk@merck.com

This leaflet was last revised in

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency website
<http://www.ema.europa.eu>.

PRODUCT MONOGRAPH

AERIUS[®]

Desloratadine Tablet 5 mg

AERIUS KIDS[®]

Desloratadine Syrup 0.5 mg/mL

Histamine H₁-Receptor Antagonist

Bayer Inc., Consumer Care
2920 Matheson Blvd. E
Mississauga, ON
L4W 5R6

Date of Revision:
April 13, 2015

Submission Control No: 182465

Table of Contents

PART I: HEALTH PROFESSIONAL INFORMATION.....	3
SUMMARY PRODUCT INFORMATION	3
INDICATIONS AND CLINICAL USE	3
CONTRAINDICATIONS	3
WARNINGS AND PRECAUTIONS	3
ADVERSE REACTIONS	5
DRUG INTERACTIONS	6
DOSAGE AND ADMINISTRATION	7
OVERDOSAGE	8
ACTION AND CLINICAL PHARMACOLOGY	8
STORAGE AND STABILITY	11
SPECIAL HANDLING INSTRUCTIONS	11
DOSAGE FORMS, COMPOSITION AND PACKAGING	11
 PART II: SCIENTIFIC INFORMATION	 13
PHARMACEUTICAL INFORMATION	13
CLINICAL TRIALS	14
DETAILED PHARMACOLOGY	20
MICROBIOLOGY	26
TOXICOLOGY	26
REFERENCES	31
 PART III: CONSUMER INFORMATION.....	 35

AERIUS[®]
AERIUS KIDS[®]

Desloratadine

PART I: HEALTH PROFESSIONAL INFORMATION

SUMMARY PRODUCT INFORMATION

Route of Administration	Dosage Form / Strength	Clinically Relevant Nonmedicinal Ingredients
oral	Tablet / 5 mg Syrup / 0.5 mg/mL	<i>For a complete listing see Dosage Forms, Composition and Packaging section.</i>

INDICATIONS AND CLINICAL USE

AERIUS[®] (desloratadine) tablets and AERIUS KIDS[®] (desloratadine) syrup are indicated for:

- fast 24 hour relief of multi nasal and non-nasal symptoms associated with allergic rhinitis, including sneezing, nasal discharge and itching, congestion/stuffiness, itching of the palate and/or ears and/or throat and/or eyes and allergic cough, as well as tearing and redness of the eyes.
- the rapid relief of symptoms associated with chronic idiopathic urticaria, such as pruritus and hives.

CONTRAINDICATIONS

- *Patients who are hypersensitive to this drug or to any ingredient in the formulation or component of the container. For a complete listing, see the Dosage Forms, Composition and Packaging section of the product monograph.*

WARNINGS AND PRECAUTIONS

Serious Warnings and Precautions

In the case of severe hepatic or renal insufficiency, use with caution.

Hepatic/Biliary/Pancreatic

In a single-dose (7.5 mg) pharmacokinetic study, subjects with mild to severe hepatic dysfunction (n=4/group) had mean AUC and Cmax values up to 2.4 times higher than healthy subjects (n=8); however, these findings are not considered to be clinically relevant.

Desloratadine 5mg was administered for 10 days to subjects with normal hepatic function (n=9) or moderate dysfunction (n=11). Subjects with hepatic dysfunction could experience a 3-fold increase in exposure (AUC) to desloratadine, but these findings are not considered to be clinically relevant.

Therefore no dosage modification is recommended in individuals with hepatic dysfunction (see ***DETAILED PHARMACOLOGY / Human Pharmacokinetics / Hepatic Dysfunction***).

Renal

In a single-dose (7.5 mg) pharmacokinetic study, subjects (n=25) with varying degrees of renal insufficiency (mild, moderate, severe and hemodialysis) had 1.7 to 2.5 fold increases in desloratadine mean AUC with minimal change in 3-hydroxy desloratadine concentrations. However, these findings are not considered to be clinically relevant (see ***DETAILED PHARMACOLOGY / Human Pharmacokinetics / Renal Dysfunction***).

In the case of severe renal insufficiency, AERIUS should be used with caution.

Respiratory

Use in Asthmatics: AERIUS has been safely administered to patients with mild to moderate asthma (see ***CLINICAL TRIALS / Efficacy in Seasonal Allergic Rhinitis: Patients with SAR and Concomitant Mild to Moderate Asthma***).

AERIUS did not cause exacerbation of asthma symptoms (see ***DETAILED PHARMACOLOGY / Human Pharmacokinetics / Asthmatics***).

Special Populations

Pregnant Women: Since no clinical data on exposed pregnancies are available with desloratadine, the safe use of AERIUS during pregnancy has not been established. The use of AERIUS during pregnancy is therefore not recommended.

No overall effect on rat fertility was observed with desloratadine at an exposure that was 34 times higher than the exposure in humans at the recommended clinical dose. No teratogenic or mutagenic effects were observed in animal trials with desloratadine (see ***TOXICOLOGY***).

Nursing Women: Desloratadine passes into breast milk; therefore, breast-feeding is not recommended in lactating women taking AERIUS.

Pediatrics (Tablets <12 years of age) and (Syrup < 2 years): The efficacy and safety of AERIUS Tablets in children under 12 years of age and of AERIUS Syrup in children under 2 years of age have not been established.

Geriatrics (> 65 years of age): In a multiple dose study with AERIUS 5 mg, subjects >65 years of age (n=17) had AUC and C_{max} values 20% greater and plasma elimination half-life approximately 30% longer than in younger subjects; however, these changes are not considered to be clinically relevant and no dosage adjustment is warranted in this age subgroup (see **DETAILED PHARMACOLOGY / Human Pharmacokinetics / Elderly**).

ADVERSE REACTIONS

Adverse Drug Reaction Overview

No clinically relevant drug-related adverse effects including cardiovascular effects were observed with AERIUS in clinical trials.

Very rare cases of hypersensitivity reactions including anaphylaxis and rash have been reported during the marketing of desloratadine. In addition, cases of tachycardia, palpitations, psychomotor hyperactivity, seizures, elevations of liver enzymes, hepatitis, and increased bilirubin have been reported very rarely.

Clinical Trial Adverse Drug Reactions

Because clinical trials are conducted under very specific conditions the adverse reaction rates observed in the clinical trials may not reflect the rates observed in practice and should not be compared to the rates in the clinical trials of another drug. Adverse drug reaction information from clinical trials is useful for identifying drug-related adverse events and for approximating rates.

The frequency of reasonably related undesirable effects is presented as the excess incidence in 1866 patients who received AERIUS (desloratadine) 5 mg tablets compared to that seen in 1857 patients who received placebo in multiple-dose clinical trials evaluating the treatment of seasonal and allergic rhinitis and chronic idiopathic urticaria. The type and frequency of undesirable effects reported throughout the AERIUS allergic rhinitis and CIU clinical trials were comparable to those reported with placebo.

At the recommended dose of 5 mg daily, undesirable effects with AERIUS were reported in only 3% of patients in excess of those treated with placebo. No excess incidence of somnolence was reported in patients treated with AERIUS. Headache was reported in only 0.6% of patients in excess of those treated with placebo. The incidence of treatment-related adverse events reported by ≥ 1% of subjects treated with AERIUS 5 mg in multiple-dose clinical trials is presented in **Table 1**.

Table 1. Incidence of Treatment-Related Adverse Events Reported by $\geq 2\%$ of Subjects Treated with AERIUS 5 mg in Multiple-Dose Allergic Rhinitis and Chronic Idiopathic Urticaria Studies.

	Number ^a (%) of Subjects	
	Desloratadine	
	5.0 mg (n= 1866)	Placebo (n= 1857)
No. of Subjects (%) with Any Related Adverse Event^b	281 (15.1)	232 (12.5)
Autonomic Nervous System Disorders	51 (2.7)	36 (1.9)
Dry Mouth	49 (2.6)	34 (1.8)
Fatigue	33 (1.8)	12(0.6)
Body As a Whole-General Disorders	124 (6.6)	88 (4.7)
Headache	84 (4.5)	72 (3.9)
Psychiatric Disorders	53 (2.8)	48 (2.6)
Somnolence	36 (1.9)	35(1.9)

a: Number of subjects reporting related adverse events at least once during the study. Some subjects may have reported more than one adverse event.

b: Considered by the investigator to be possibly or probably related to treatment.

In pediatric clinical trials, 115 patients received desloratadine syrup and 116 received placebo. Possibly related undesirable effects were reported in only 1.7% (n=2) of subjects treated with desloratadine syrup. Both of these events (1 each of rash and headache) occurred among the 2-5 year old subjects (desloratadine 1.25 mg treatment group). There were no reports of reasonably related undesirable effects among the 6-11 year old subjects in either treatment group. A total of 11 treatment emergent adverse events (fever, headache, viral infection, Varicella, rash, and urinary tract infection) were reported in 8 subjects (0.8%) treated with 1.25 or 2.5 mg of desloratadine. Overall, there were no reports of somnolence, fatigue, paradoxical excitability, parakinesia, insomnia, or hyperkinesia.

Post-Market Adverse Drug Reactions

Very rare cases of hypersensitivity reactions, including anaphylaxis and rash have been reported during the marketing of desloratadine. In addition, cases of tachycardia, palpitations, psychomotor hyperactivity, seizures, elevations of liver enzymes, hepatitis, and increased bilirubin have been reported very rarely.

DRUG INTERACTIONS

Overview

AERIUS taken concomitantly with alcohol did not potentiate the performance impairing effects of alcohol (see **DETAILED PHARMACOLOGY / Human Pharmacodynamics / Psychomotor Pharmacodynamics**).

Drug-Drug Interactions

No clinically relevant interactions with AERIUS were observed in clinical trials investigating the potential for interaction with azithromycin, erythromycin, ketoconazole, fluoxetine, and cimetidine (see ***DETAILED PHARMACOLOGY / Human Pharmacokinetics / Drug-Drug Interactions***).

Drug-Food Interactions

There was no effect of food or grapefruit juice on the disposition of desloratadine (see ***DETAILED PHARMACOLOGY / Human Pharmacokinetics / Effect of food***).

Drug-Herb Interactions

Interactions with herbal products have not been established.

Drug-Laboratory Interactions

Interactions with laboratory test have not been established.

Drug-Lifestyle Interactions

Effects on Ability To Drive And Use Machines: None (see ***DETAILED PHARMACOLOGY / Human Pharmacodynamics / Psychomotor Pharmacodynamics***).

DOSAGE AND ADMINISTRATION

Dosing Considerations

In the case of severe hepatic or renal insufficiency, AERIUS should be used with caution.

Recommended Dose and Dosage Adjustment

Tablets

Adults and adolescents (12 years of age and older): One AERIUS (desloratadine) 5 mg tablet daily regardless of mealtime. For oral use.

Syrup

Children 6 through 11 years of age: 5 mL (2.5 mg) AERIUS KIDS syrup once a day, regardless of mealtime.

Children 2 through 5 years of age: 2.5 mL (1.25 mg) AERIUS KIDS syrup once a day, regardless of mealtime.

Do not administer AERIUS KIDS to children between 2 to 12 years of age for longer than 14 days unless recommended by a physician.

OVERDOSAGE

In the event of overdose, consider standard measures to remove unabsorbed active substance. Symptomatic and supportive treatment is recommended. AERIUS administered at a dose of 45 mg daily (nine times the clinical dose) for ten days showed no statistically or clinically relevant prolongation of the QTc interval. The mean changes in QTc were 0.3 msec and 4.3 msec for placebo and desloratadine, respectively ($p=0.09$; Lower confidence interval (LCI) = -0.6; Upper confidence interval (UCI) = 8.7).

Desloratadine is not eliminated by hemodialysis; it is not known if it is eliminated by peritoneal dialysis.

ACTION AND CLINICAL PHARMACOLOGY

Mechanism of Action

Desloratadine is a non-sedating long-acting antihistamine with selective peripheral H₁-receptor antagonist activity, which has demonstrated antiallergic, antihistaminic, and anti-inflammatory activity.

Desloratadine does not exacerbate asthma.

Pharmacodynamics

After oral administration, desloratadine selectively blocks peripheral histamine H₁-receptors as the drug is effectively excluded from entry into the central nervous system.

Wheal and Flare: Desloratadine 5mg was significantly better than placebo, as measured by a reduction in histamine-induced wheal and flare areas for all days tested (1, 7, 14, 21, 28). There was no evidence of tachyphylaxis over the 28-day dosing period.

Psychomotor Pharmacodynamics: Clinical trials have demonstrated that there was no difference in the incidence of somnolence in subjects treated with AERIUS (desloratadine) 5 mg as compared to subjects treated with placebo.

No significant differences were found in the psychomotor test results between AERIUS and placebo groups, whether administered alone or with alcohol. Co-administration of alcohol with AERIUS did not increase the alcohol-induced impairment in performance or increase in sleepiness. No effects on the ability to drive and use machines have been observed. A single dose of AERIUS did not affect standard measures of flight performance including exacerbation of subjective sleepiness or tasks related to flying.

Cardiovascular Pharmacodynamics: In a multiple dose clinical trial, in which up to 20 mg of AERIUS was administered daily for 14 days to 49 healthy volunteers, no statistically or clinically relevant cardiovascular effects were observed. In another trial, AERIUS was

administered at a dose of 45 mg daily (nine times the clinical dose) for ten days; no prolongation of the QTc interval was seen (see **OVERDOSAGE**).

The potential for desloratadine to interact with ketoconazole (N=24), erythromycin (N=24), azithromycin (N=90), fluoxetine (N=54), and cimetidine (N=36) was investigated in separate interaction studies. Ketoconazole co-administered with desloratadine increased C_{max} and AUC values for desloratadine by 29% and 21% respectively, and 3-hydroxy desloratadine C_{max} and AUC values by 77% and 110%, respectively. Erythromycin co-administered with desloratadine increased the C_{max} and AUC values for desloratadine by 24% and 14%, respectively. The increases were 43% and 40%, respectively, for 3-hydroxy desloratadine. Azithromycin co-administered with desloratadine increased the C_{max} and AUC values for desloratadine by 15% and 5%, respectively. The increases were 15% and 4%, respectively, for 3-hydroxy desloratadine. Fluoxetine co-administered with desloratadine resulted in no change in the AUC of desloratadine and an increase of 15% in the C_{max} of desloratadine. The C_{max} and AUC values for 3-hydroxy desloratadine were increased by 17% and 13% respectively. Cimetidine co-administered with desloratadine increased C_{max} and AUC values by 12% and 19% respectively while the C_{max} and AUC of 3-hydroxy desloratadine were reduced by 11.2% and 2.8% respectively. However, as there was no evidence of change in the safety profile of desloratadine throughout these studies, the increases in plasma concentrations are not considered to be clinically relevant. In addition, no clinically relevant changes in electrocardiographic pharmacodynamics (QTc) were observed.

Pharmacokinetics

Absorption: Desloratadine plasma concentrations can be detected within 30 minutes of desloratadine administration. Desloratadine is well absorbed with maximum concentrations achieved after approximately 3 hours; the mean elimination half-life is approximately 27 hours. The bioavailability of desloratadine is dose proportional over the range of 5 mg to 20 mg. Equivalent exposure (AUC) to desloratadine, 3-hydroxy desloratadine, and 3-hydroxy desloratadine glucuronide was achieved after desloratadine 5mg and loratadine 10 mg.

In a single dose crossover study of desloratadine, the tablet and syrup formulations were found to be bioequivalent.

In separate single dose studies, at the recommended doses, pediatric patients had comparable AUC and C_{max} values of desloratadine to those in adults who received a 5 mg dose of desloratadine syrup or tablets.

Distribution: No information available.

Metabolism: Desloratadine is extensively metabolized. The results of metabolic profiling indicated that hydroxylation of desloratadine to 3-hydroxy desloratadine (3-OH desloratadine) followed by its subsequent glucuronidation was the major pathway of metabolism of desloratadine. The enzyme responsible for the metabolism of desloratadine has not been identified yet, and therefore some interactions with other drugs cannot be fully excluded. In-vivo

studies with specific inhibitors of CYP3A4 and CYP2D6 have shown that these enzymes are not important in the metabolism of desloratadine. Desloratadine does not inhibit CYP3A4 and CYP2D6 and is neither a substrate nor an inhibitor of p-glycoprotein.

Data from clinical pharmacology studies indicate that a subset of the general adult and pediatric patient population has a decreased ability to form 3-hydroxydesloratadine. Ninety pediatric and 440 adult subjects were phenotyped for the polymorphism in clinical pharmacology studies. The incidence of the trait was approximately 8.6% in adults and 15.6% in pediatric subjects. In both pediatric and adult studies the slow metabolizer trait is more frequent in subjects of African descent than Caucasians. The desloratadine exposure (AUC) associated with the slow metabolizer phenotype has been well characterized (~4 times that of normal metabolizers) in single dose studies and is similar in pediatric and adult subjects at various doses. Median (range) AUC in pediatric normal and slow metabolizers was 31.9 (14-74) ng.hr/mL and 116 (72-210) ng.hr/mL, respectively. The corresponding values for adult normal and slow metabolizers were 33.5 (8.7-99) ng.hr/mL and 139 (82-393) ng.hr/mL, respectively. In adults characterized as slow metabolizers, desloratadine exposure (AUC) after multiple doses has been demonstrated to be about six fold higher than that of normal metabolizers. The desloratadine exposure after multiple doses has not been documented for children. The safety profile of adult and pediatric slow metabolizers of desloratadine was not different from that of the general population.

Desloratadine is moderately bound (83% to 87%) to plasma proteins.

Following administration of desloratadine 5mg for 28 days, the approximate two-fold degree of accumulation of desloratadine and 3-OH desloratadine is consistent with the half-life of DL and its active metabolite and a once daily dosing frequency. This accumulation is not clinically meaningful. The pharmacokinetics of desloratadine and 3-OH desloratadine do not change after daily dosing for 7 consecutive days.

There is no evidence of clinically relevant drug accumulation following once daily dosing of AERIUS (5 mg to 20 mg) for 14 days.

Results from a single dose trial of 7.5 mg AERIUS demonstrate that there was no effect of food (high-fat, high caloric breakfast) on the disposition of desloratadine. In another study, grapefruit juice had no effect on the disposition of desloratadine.

Excretion: A human mass balance study documented a recovery of approximately 87% of the ¹⁴C-desloratadine dose, which was equally distributed in urine and feces as metabolic products.

Special Populations and Conditions

See **DETAILED PHARMACOLOGY/ Human Pharmacokinetics** for:

- Pediatrics
- Geriatrics
- Gender
- Race
- Hepatic Insufficiency
- Renal Insufficiency

STORAGE AND STABILITY

Temperature and Moisture

Tablets: Store between 15° and 30°C. Protect from excessive moisture.

Syrup: Store between 15° and 30°C.

Others

Keep in a safe place out of the reach of children.

SPECIAL HANDLING INSTRUCTIONS

None.

DOSAGE FORMS, COMPOSITION AND PACKAGING

Dosage Forms

AERIUS (desloratadine) Tablets: 5 mg tablet for oral administration.

AERIUS KIDS (desloratadine) Syrup: 0.5 mg/mL for oral administration.

Composition

AERIUS tablets are formulated as blue, round, film-coated tablets for immediate release. Each tablet contains 5 mg of active ingredient, desloratadine.

Non-medicinal ingredients: carnauba wax, microcrystalline cellulose, corn starch, dibasic calcium phosphate dihydrate, FD & C Blue #2 Lake, hydroxypropyl methylcellulose, lactose monohydrate, polyethylene glycol, talc, titanium dioxide, white beeswax.

AERIUS KIDS syrup is formulated as clear, orange coloured liquid with bubblegum flavouring. Each mL of syrup contains 0.5 mg of desloratadine. Non-medicinal ingredients: bubblegum flavour, citric acid anhydrous, disodium edetate, dye FD&C yellow No. 6, propylene glycol, purified water, sodium benzoate, sodium citrate dihydrate, sorbitol solution, and sucrose.

Packaging

AERIUS tablets are packaged in PVC/aluminum blisters in boxes of 2's (as professional sample), 10's, 20's, 30's and 50's. AERIUS tablets are also available in HDPE bottles of 90's and 100 tablets.

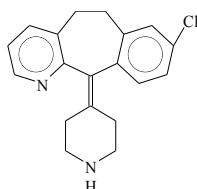
AERIUS KIDS syrup is packaged in amber glass bottles of 50 mL (professional sample) and 100 mL.

PART II: SCIENTIFIC INFORMATION

PHARMACEUTICAL INFORMATION

Drug Substance

Proper Name:	Desloratadine
Chemical Name:	8-chloro-6,11-dihydro-11-(4-piperidinylidene)-5H-benzo-[5,6]cyclohepta[1,2-b]pyridine
Molecular Formula:	C ₁₉ H ₁₉ ClN ₂
Molecular Mass:	310.8
Structural Formula:	



Physicochemical properties:

Physical Form: White to off-white powder

Solubility:	ethanol	>100 mg/mL (freely soluble)
	methylene chloride	>100 mg/mL (freely soluble)
	methanol	>100 mg/mL (freely soluble)
	octanol	>100 mg/mL (freely soluble)
	0.1N HCl	39.7 mg/mL (soluble)
	DMSO	24.5 mg/mL (soluble)
	water	0.1mg/mL (very slightly soluble)
	pH 7.4 phosphate buffer	1.5 mg/mL (slightly soluble)
	0.1N NaOH	<0.1 mg/mL (practically insoluble)

pKa Values:	pyridine functional group	4.2
	piperidine functional group	9.7

Partition Coefficient:	log K _{O/W}
n-octanol/0.1N HCl	-2.27
n-octanol/pH 3 buffer	-1.44
n-octanol/pH 6 buffer	0.342
n-octanol/pH 7 buffer	1.02
n-octanol/pH 8 buffer	0.944

Melting Point:	Form I	156.0 to 157.5°C
----------------	--------	------------------

CLINICAL TRIALS

Efficacy in Seasonal Allergic Rhinitis

Study demographics and trial design

The clinical efficacy of AERIUS in the treatment of seasonal allergic rhinitis (SAR) was demonstrated in four multiple-dose, placebo-controlled clinical trials (C98-001, C98-223, C98-224, and C98-225). A total of 2499 subjects with SAR were randomized to treatment with either AERIUS or placebo. Of these, 1838 patients received active treatment. Efficacy endpoints in the clinical trials included Total Symptom Score, Total Nasal Symptom Score, Total Non-Nasal Symptom Score, and Quality of Life analysis. AERIUS 5 mg once daily significantly reduced the Total Symptom Scores (the sum of individual scores for rhinorrhea, sneezing, congestion/stuffiness, nasal itching, itchy/burning eyes, tearing, ocular redness, and itchy ears/palate).

Study Results

AERIUS 5 mg was significantly more effective than placebo in reducing Total Nasal Symptoms including congestion and Total Non-Nasal Symptoms. Instantaneous assessments of efficacy at the end of the dosing interval demonstrated that reductions in symptoms which were observed following the first dose of AERIUS 5 mg were maintained for the full 24 hour dosing interval. There was no significant difference in the effectiveness of AERIUS 5 mg across subgroups of patients defined by gender, age, or race.

Onset of Action Studies: Results from onset of action studies utilizing controlled-exposure chambers indicated that subjects first became aware of significant improvements in their SAR symptoms as early as 1 hour and 15 minutes following a 5.0 mg dose of AERIUS.

Quality of Life (QOL) Assessments: Exploratory assessments of quality of life in clinical trials indicated that SAR produced a consistent burden of disease. Improvements in therapeutic responses with AERIUS 5 mg were also associated with improvements in various QOL domains including but not limited to: activity limitations, sleep problems, general problems, practical problems, nasal symptoms, ocular problems, emotional function, vitality and social functioning (see Table 2).

Table 2: AERIUS (5 mg desloratadine) effectiveness in alleviating the burden of SAR: improvement in QOL domains.

Study	Study Description	Results
Pradalier A. <i>et al.</i> (2007)	Methods: A multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of desloratadine 5 mg vs placebo in patients with symptomatic SAR. Objective: To compare the effects of desloratadine and placebo on QOL in seasonal AR Study duration: Two weeks. Population: ITT population consisted of 483 subjects (234 patients in the desloratadine 5 mg arm vs 249 patients in the placebo arm). Validated QOL measurement tool: French-language version of RQLQ. The questionnaire includes 28 items in seven domains (activity limitations, sleep problems, general problems, practical problems, nasal symptoms, ocular symptoms, and emotional function). Patients rated experiences over the previous week using a 7-point scale: 0 (not bothered at all) to 6 (extremely bothered); the total score was the mean of the domain scores. Secondary efficacy variables: The change from baseline to D14 in TNSS. Primary efficacy variable: QOL assessment, and change from baseline in TNSS, TNNSS, TSS and individual symptom score and diary symptom score.	- Mean total RQLQ score at D14: desloratadine was associated with a significantly larger improvement from baseline vs placebo ($P=0.0003$). - Compared to placebo, desloratadine demonstrated significant improvement (decrease in symptoms) in all RQLQ sub-domains (activity limitations, sleep problems, general problems, practical problems, nasal symptoms, ocular problems, and emotional function) vs placebo ($P\leq 0.043$). - The desloratadine group demonstrated significant decrease in TNSS ($P=0.0003$), TNNSS ($P=0.001$) and TSS ($P=0.0001$) at D14 compared to D0 vs placebo. - The desloratadine group demonstrated a significant decrease in morning and evening AR symptoms after just 1 day of treatment ($P\leq 0.02$).

*QOL: Quality of Life
ITT: Intent-To-Treat
D0: day 0;
D14: day 14;
RQLQ: French-language version of Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire.
TNSS: Total Nasal Symptoms Score;
TNNSS: Total Non-Nasal Symptoms Score;
TSS: Total Symptoms Score.

Efficacy in Perennial Allergic Rhinitis

Study demographics and trial design

The clinical efficacy of AERIUS (desloratadine) in the treatment of perennial allergic rhinitis (PAR) was evaluated in two multiple-dose, placebo-controlled clinical trials (P00218 and P00219). A total of 1374 subjects with PAR were randomized to treatment with either AERIUS or placebo. Of these, 685 patients received active treatment.

Study Results

One of the two perennial allergic rhinitis trials supported efficacy of desloratadine, compared with placebo, for the primary efficacy endpoint (average am/pm instantaneous total symptom score excluding nasal stuffiness/congestion expressed as change from baseline). In that study, the

majority of the secondary efficacy endpoints supported treatment efficacy. The second pivotal trial did not achieve statistical significance for the primary efficacy endpoint "average am/pm instantaneous total symptom score excluding nasal stuffiness/congestion, expressed as change from baseline". A statistically significant difference between desloratadine and placebo was shown in this trial for one of the secondary efficacy variables "joint investigator-subject evaluation of therapeutic response".

Efficacy in Seasonal Allergic Rhinitis: Patients With SAR and Concomitant Mild to Moderate Asthma.

Berger *et al* (2002) published results from a study evaluating safety and efficacy of (5 mg desloratadine) in patients with SAR and mild seasonal allergic asthma. The four week multi-center, double-blind, placebo-controlled study included 331 patients (ages 15 or older) with a two year history of SAR and increased asthma signs or symptoms in conjunction with fall/winter allergy season. Patients were clinically symptomatic at screening and were assigned to take either 5 mg desloratadine or placebo once daily for 4 weeks. The following symptoms were evaluated in the study: rhinorrhea, nasal stuffiness/congestion, nasal itching, sneezing, itching/burning eyes, tearing/watering eyes, redness of eyes, and itching of ears/palate. Patients evaluated symptoms twice daily (morning/evening) and the primary efficacy parameter was difference from baseline in AM/PM reflective total symptom scores. The results showed that compared to placebo, desloratadine significantly reduced SAR total symptom scores with first dose, which continued throughout the study duration ($p < 0.001$). Desloratadine was safe and well tolerated in patients with SAR and mild seasonal allergic asthma. The number and type of treatment-related adverse events were similar between the desloratadine and placebo groups.

Table 3: Published clinical trial evaluating safety and efficacy of AERIUS (5 mg desloratadine) in treating SAR in patients with SAR and concomitant mild to moderate asthma.

Study	Study Description	Results
Berger WE. <i>et al.</i> (2002)	<u>Methods:</u> A multicenter, parallel-group, double-blind, placebo-controlled, study of desloratadine 5 mg vs placebo in patients with SAR and mild seasonal allergic asthma. <u>Objective:</u> To evaluate the safety and efficacy of desloratadine 5 mg in patients experiencing moderate SAR, nasal congestion, and symptoms of seasonal allergic asthma. <u>Study duration:</u> Four weeks. <u>Population:</u> ITT population consisted of 331 subjects (168 patients in the desloratadine 5 mg arm vs 163 patients in the placebo arm). <u>Primary efficacy variable:</u> The mean AM/PM reflective TSS, expressed as the change from baseline for the averages of days 1 to 15, with additional analyses at days 1 to 29.	Desloratadine significantly reduced mean AM/PM reflective TSS for SAR, beginning with the first dose ($P < 0.001$) and continuing throughout days 1 to 15 (-4.90 vs -2.98; $P < 0.001$) and days 1 to 29 (-5.47 vs -3.73; $P < 0.001$).

SAR: Seasonal allergic rhinitis;
ITT: Intent-To-Treat;
TSS: Total Symptoms Score;

Efficacy in Chronic Idiopathic Urticaria

Study demographics and trial design

The clinical efficacy of AERIUS (desloratadine) in the treatment of chronic idiopathic urticaria (CIU) was documented in over 400 chronic idiopathic urticaria patients 12 to 84 years of age in 2 double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trials of 6 weeks duration as demonstrated by reduction of associated itching and hives.

Study Results

AERIUS Tablets significantly reduced the severity of pruritus, number of hives, size of largest hive, and total symptom score when compared to placebo. Symptoms were effectively reduced as early as one day after initiation of treatment with AERIUS and were sustained for the full 24-hour dosing interval.

Treatment with AERIUS also improved sleep and daytime functions as measured by reduced interference with sleep and routine daily activities.

There was no significant difference in the effectiveness of AERIUS 5 mg across subgroups of patients defined by gender, age, or race.

Quality of Life (QOL) Assessment

A number of published clinical trials, evaluating the impact of AERIUS (5 mg desloratadine) on chronic idiopathic urticaria on QOL have demonstrated that AERIUS 5 mg significantly improves a variety of QOL domains. A summary is provided in Table 4.

Table 4: Clinical trials demonstrating AERIUS (5 mg; desloratadine) effectiveness in alleviating the burden of chronic idiopathic urticaria: improvement in QOL domains.

Study	Study Description	Results
Grob JJ <i>et al</i> (2008)	<u>Methods:</u> A multicentered, double-blinded, randomized, placebo-controlled study of desloratadine 5 mg vs placebo in patient with a history of CIU. <u>Objective:</u> To evaluate the effect of desloratadine 5 mg on QOL scores in patients with CIU. <u>Study duration:</u> Six weeks. <u>Population:</u> ITT population consisted of 137 subjects (65 patients in the desloratadine arm vs 72 patients in the placebo arm). <u>Validated QOL measurement tool:</u> DLQI comprises 10 equally weighted items that evaluate the effect of skin problems on patients' lives: itchiness/soreness/ pain; embarrassment; interference with shopping; clothes purchases; social leisure; difficulty playing sports; difficulty with work or study; problems with partner; sexual difficulties; and problems at home caused by treatment. Each item is scored on a continuum from 0 (least impairment) to 3 (worst impairment), with total DLQI scores ranging from 0 to 30) and VQ-Dermato	▪ A significantly greater improvement from D0 to D24 was associated with desloratadine treatment compared to placebo in DLQI overall score (18.5 vs. 29.1 points; $P=0.009$). ▪ Desloratadine treated patients had a significantly lower mean VQ-Dermato scores vs the placebo group in daily activities (18.1 vs. 32.6; $P=0.001$), mood (7.5 vs. 14.7; $P=0.027$), social life (10 vs. 21; $P=0.005$) and physical pain (42.3 vs. 58.2; $P=0.006$) from D1 to end of study. ▪ Desloratadine demonstrated trend toward significance in a fifth domain, self-image (21.5 vs. 30; $P=0.075$).

Study	Study Description	Results
	questionnaire comprises 28 items in seven domains (self-perception, daily living activity, mood state, social functioning, leisure activity, treatment induced restriction and physical discomfort), with each item scored on a scale of 0 to 4. Total VQ-Dermato scores range from 0 (least serious effect) to 112 (worst effect).	
Monroe E. <i>et al.</i> (2003)	<u>Methods:</u> A multicentered, double-blinded, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of desloratadine 5 mg vs placebo in patient with moderate to severe CIU. <u>Objective:</u> To determine the efficacy (including secondary efficacy QOL sleep and daily activities parameters) and safety of desloratadine 5 mg in patients with moderate to severe CIU. <u>Study duration:</u> Six weeks. <u>Population:</u> ITT population consisted of 226 subjects (116 patients in the desloratadine arm vs 110 patients in the placebo arm). <u>Primary efficacy measure:</u> The change in average reflective AM/PM pruritus scores from baseline. <u>Secondary efficacy outcomes:</u> The reflective average AM/PM scores for number of hives, size of largest hive, and total symptom score (sum of pruritus, number of hives, and size of largest hive scores) as well as, QOL measurements, interference with sleep (AM reflective), and interference with daily activities (PM reflective).	▪ There was a significant improvement with desloratadine for pruritus (58.4% vs 40.4% placebo; $P=0.004$), the number of hives (40.8% vs 19.9% placebo; $P<0.001$), and the size of the largest hive (39% vs 19.3% placebo; $P<0.001$); ▪ Desloratadine significantly reduced interference of CIU on sleep. Days 1 to 8 resulted in a 44.0% improvement in sleep from baseline compared to a 14.4% improvement in the placebo group ($P=0.007$). As early as 24 hours after the first dose, interference with sleep was improved by 30.6% vs 2.8% for placebo ($P=0.044$). ▪ Desloratadine significantly reduced interference of CIU on daily activity performance as early as D2 (40.9% improvement vs 5.6% for placebo group; $P=0.002$). The effect was also sustained for the entire treatment duration (46.9% for desloratadine vs 17.2% for placebo group; $P=0.001$).
Lachapelle JM <i>et al.</i> 2006	<u>Methods:</u> A multicentered, open label study of desloratadine 5 mg in patient with CIU. <u>Objective:</u> To assess the effect of once daily desloratadine 5 mg on the QOL of patients suffering from CIU. <u>Study duration:</u> Six weeks. <u>Population:</u> ITT population consisted of 121 patients. <u>Validated QOL measurement tool:</u> DLQI comprises 10 equally weighted items that evaluate the effect of skin problems on patients' lives: itchiness/soreness/ pain; embarrassment; interference with shopping; clothes purchases; social leisure; difficulty playing sports; difficulty with work or study; problems with partner; sexual difficulties; and problems at home caused by treatment. Each item is scored on a continuum from 0 (least impairment) to 3 (worst impairment), with total DLQI scores ranging from 0 to 30; pruritus, number and maximum size of hives, sleep quality and activity impairment were also assessed.	▪ Desloratadine demonstrated a statistically significant decrease in the Mean DLQI at baseline, D7, and D42 (13.4, 9.1, and 6.6 respectively). The mean proportional scores observed with desloratadine-treatment at D0, D7 and D42 (44.5%, 30.3%, and 21.9% respectively). The relative proportional changes from baseline were observed with desloratadine on both D7 and D42 (-31.6% and -50.9% respectively). All these changes were statistically significant ($P<0.0001$). ▪ A clinically significant change (i.e. a decrease of at least 2 points) from baseline was observed with desloratadine for 66% of patients at D7 and 77% of patient at D42. ($P<0.0001$) ▪ There was complete relief by D2 in 33.3% of patients, marked relief by D2 in 35.1% of patients and approximately 9.6% who experienced no relief. ▪ Pruritus and size of the hives significantly improved with desloratadine-treatment ($P<0.005$).
Grob JJ and Lachapelle JM (2008)	<u>Methods:</u> A structured search of the MEDLINE database was conducted to identify papers published between 1 January 1991 and 30 September 2007 on the treatment of CIU with the second-generation antihistamines cetirizine, desloratadine, fexofenadine, and levocetirizine, and their	▪ Desloratadine 5 mg significantly lowered QOL scores in three studies ($n=364$) ($P<0.05$). ▪ Three 6-week double-blind, placebo-controlled trials ($n=553$) establish that desloratadine significantly improved patient-reported pruritus,

Study	Study Description	Results
	effects on patient-reported QOL. The Following search terms were used alone or in combination: ‘chronic idiopathic urticaria’; ‘pruritus’; ‘wheals’; ‘hives’; ‘second-generation antihistamines’; ‘cetirizine’; ‘desloratadine’; ‘fexofenadine’; ‘levocetirizine’; and ‘quality of life’. <u>Validated QOL measurement tool:</u> DLQI and VQ-Dermato validated instruments.: DLQI comprises 10 equally weighted items that evaluate the effect of skin problems on patients’ lives: itchiness/soreness/ pain; embarrassment; interference with shopping; clothes purchases; social leisure; difficulty playing sports; difficulty with work or study; problems with partner; sexual difficulties; and problems at home caused by treatment. Each item is scored on a continuum from 0 (least impairment) to 3 (worst impairment), with total DLQI scores ranging from 0 to 30) and VQ-Dermato questionnaire comprises 28 items in seven domains (self-perception, daily living activity, mood state, social functioning, leisure activity, treatment induced restriction and physical discomfort), with each item scored on a scale of 0 to 4. Total VQ-Dermato scores range from 0 (least serious effect) to 112 (worst effect).	sleep disruption, and interference with daily activities ($P<0.05$). ▪ Significant improvements were observed in QOL domains such as but not limited to self-consciousness regarding skin, problems with partner, and interference of CIU on outdoor activity, sport, leisure, work/study, and sexual activity ($P<0.0001$).

CIU: chronic idiopathic urticaria;

QOL: Quality of Life;

ITT: Intent-To-Treat;

DLQI: Dermatology Life Quality Index;

VQ-Dermato: Questionnaire; reproducible dermatology instrument designed to assess QOL outcomes in French speakers;

RQLQ: French-language version of Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire;

D0: day 0;

D7: day 7;

D42: day 42.

Pediatric Efficacy

Study Results

When given at the recommended doses, the plasma concentration of desloratadine was comparable in the pediatric (2- 11 years of age) and adult populations (>12 years of age). Thus, since the course of seasonal allergic rhinitis, perennial allergic rhinitis and chronic idiopathic urticaria, and the profile of desloratadine are similar in adults and pediatric patients, efficacy data in adults can be extrapolated to the pediatric population.

Safety Evaluation

Study demographics and trial design

A total of 3758 subjects who received AERIUS in clinical programs for the allergic rhinitis and CIU indications were evaluable for safety. Of these, 3045 were treated with AERIUS in multiple-dose trials, with 2872 receiving doses of 5 mg or higher.

Study Results

The overall incidence of treatment-related adverse events (AEs) in patients treated with AERIUS 5 mg was comparable to the incidence in patients treated with placebo (15.1% with AERIUS 5 mg vs. 12.5% with placebo).

The most common adverse event thought to be at least possibly related to treatment was headache. Treatment-related headache was reported in 4.5% of subjects treated with AERIUS 5 mg compared with 3.9% of placebo subjects. There is no significant difference in the safety of AERIUS among subgroups defined by gender, age or race. There were no indications of any particular cardiovascular safety concerns during the clinical trials based on adverse events, vital signs and ECG assessments. No particular safety concerns relevant to the hepatic system were demonstrated. Overall, the incidence of AEs observed in this program was comparable to placebo, giving AERIUS an acceptable safety profile.

Very rare cases of hypersensitivity reactions, including anaphylaxis and rash have been reported during the marketing of desloratadine.

Safety Evaluation - Pediatric

Study demographics and trial design

The safety of desloratadine syrup was demonstrated in two pediatric trials involving 231 children aged 2 -11 years, with a documented history of seasonal allergic rhinitis or chronic idiopathic urticaria. Of these, 115 children received either a daily desloratadine dose of 1.25 mg (2-5 years of age; n=55), or 2.5 mg (6-11 years of age, n=60), and 116 received placebo.

Study Results

A total of 2 (1.7%) treatment-related adverse events were reported; 1 each of headache and rash. Both of these occurred in the desloratadine 1.25 mg treatment group. A total of 11 treatment emergent adverse events (fever, headache, viral infection, Varicella, rash, and urinary tract infection) were reported in 8 subjects (0.8%) treated with 1.25 or 2.5 mg of desloratadine. Overall, treatment was well tolerated as documented by clinical laboratory tests, vital signs, and ECG interval data, including QTc.

DETAILED PHARMACOLOGY

Preclinical Pharmacology

Desloratadine is an active metabolite of loratadine that possesses qualitatively similar pharmacodynamic activity with a relative oral potency in animals 2.5 to 4 times greater than loratadine. In guinea pigs, the antihistamine effect after a single dose of desloratadine lasts 24 hours.

In addition to antihistaminic activity, desloratadine has demonstrated antiallergic and anti-inflammatory activity in a number of *in vitro* (mainly conducted on cells of human origin) and *in vivo* studies. These studies have shown that desloratadine inhibits the broad cascade of events that initiate and propagate allergic inflammation, including:

- the release of proinflammatory cytokines including IL-4, IL-6, IL-8 and IL-13,
- the release of important proinflammatory chemokines such as RANTES (Regulated upon Activation, Normal T-cell Expressed and Secreted),
- superoxide anion production by activated polymorphonuclear neutrophils,
- eosinophil adhesion and chemotaxis,
- the expression of the adhesion molecules such as P-selectin,
- IgE-dependent release of histamine, prostaglandin (PGD₂) and leukotriene (LTC₄)
- the acute allergic bronchoconstrictor response and allergic cough.

Desloratadine exhibits excellent receptor specificity for histamine H₁-receptors. This selectivity together with a limited entry to the CNS accounts for the little or no sedation liability observed in clinical studies. Although antimuscarinic activity is significant from *in vitro* studies, this activity does not seem to be relevant *in vivo* where anticholinergic effects are only seen at very high doses, well in excess of the antihistamine dose.

Reports of serious cardiac arrhythmias with the use of some antihistamines prompted a careful and extensive evaluation of the cardiovascular safety of desloratadine. Years of clinical experience with loratadine, and indirectly with desloratadine, indicates that desloratadine has not been associated with ventricular arrhythmias. Studies with desloratadine in rats, guinea pigs and monkeys, at multiples of the clinical dose, have confirmed there is no effect on important components of the ECG such as PR interval, QRS interval or QTc interval. Further studies on cardiac K⁺ channels, including the important HERG channel, have shown no effect at 1 micromolar desloratadine concentration, which is well in excess of therapeutic plasma levels.

Pharmacokinetics

In laboratory animals and humans, desloratadine was extensively absorbed (> 90%) following oral administration. In laboratory animals, accurate exposure estimates to desloratadine were only obtained at low doses since duration (0-24 hr) of plasma sampling did not allow for an accurate determination of AUC(0-∞). In rats and monkeys, CL/F values for desloratadine decreased with duration of dosing; however in humans, single dose and multiple dose CL/F values were the same. The cause for the changes in CL/F in rats and monkeys is unknown. In all species, exposure to desloratadine was greater following desloratadine administration than following an equal dose (mg/kg or mg) of loratadine.

The low amounts of desloratadine recovered in urine and feces indicate that, in laboratory animals and humans (normal metabolizers), desloratadine is metabolically cleared from plasma.

In vivo and *in vitro* metabolic profiles for desloratadine, loratadine and their metabolites were obtained in laboratory animals and humans. The metabolic pathways for desloratadine were the same within each species following ¹⁴C-desloratadine and ¹⁴C-loratadine administration. The

primary pathways for desloratadine metabolism involved hydroxylation at either the 3-, 5-, or 6-positions. All desloratadine metabolites identified in human plasma and excreta following desloratadine and loratadine administration were also observed in profiles from at least one of the preclinical species.

The major (>5%) human metabolites of desloratadine were present in all species (mouse, rat, rabbit, monkey) after exposure to desloratadine and loratadine. In laboratory animals, hydroxylation was primarily at the 5- and 6-position while in humans hydroxylation occurred primarily at the 3-position.

Human Pharmacodynamics

Cardiovascular Pharmacodynamics: To confirm the cardiovascular safety of AERIUS (desloratadine), a study to evaluate the electrocardiographic effects of desloratadine in subjects (n=24) treated with 45 mg desloratadine (nine times the clinical dose) once daily for 10 days was conducted. The primary endpoint of this study was the difference between Baseline (Day -1) maximum ventricular rate, PR, QRS, QT and QTc intervals and the corresponding Day 10 maximum ECG parameters. At 9-fold the proposed clinical dose, there was no statistically or clinically relevant prolongation of the QTc interval. The mean changes in QTc were 0.3 msec and 4.3 msec for placebo and desloratadine, respectively (p=0.09; Lower confidence interval (LCI) = -0.6; Upper confidence interval (UCI) = 8.7). It should be noted that in a separate rising, multiple dose study in which up to 20 mg of AERIUS was administered daily for 14 days, no statistically or clinically relevant cardiovascular effects were observed.

Psychomotor Pharmacodynamics: Drowsiness and somnolence, which affect psychomotor performance, have been reported with first generation antihistamines. The co-administration of alcohol with such products has resulted in further impairment of psychomotor performance. In a previous study, CLARITIN (loratadine) did not increase the alcohol-induced impairment in performance or increase in sleepiness.

In the previously mentioned clinical study, which utilized a 45 mg dose of AERIUS (nine times the clinical dose) (see **Cardiovascular Pharmacodynamics**), there were no reports of somnolence. In a separate randomized, single-dose, double-blind, placebo-controlled, 4-way crossover study, 25 healthy volunteers were treated with desloratadine 7.5 mg/juice, desloratadine 7.5 mg/alcohol in juice, placebo tablet/alcohol in juice and placebo tablet/juice. No significant differences were found in the psychomotor test results between desloratadine and placebo groups, whether given alone or with alcohol. In a study with Aeries (desloratadine) no effects on the ability to drive and use machines have been observed. In a separate study in normal volunteers administered a single dose of 5mg Aeries (desloratadine), no effects on standard measures of flight performance were observed.

Human Pharmacokinetics

A multiple-dose pharmacokinetic study was conducted at the clinical dose of 5 mg in a large cohort of subjects (n=112) comprised of a 1:1 ratio of males to females and in which patient demographics were comparable to those of the general SAR population. Subjects received their treatment once daily for 10 days. Steady state for desloratadine and 3-hydroxy desloratadine (3-

OH DL) was attained by Day 7. In this study, 4% of the subjects, defined as slow metabolizers, achieved a higher concentration of desloratadine. Maximum desloratadine concentration was about 3-fold higher at approximately 7 hours with a terminal phase half-life of approximately 89 hours. In these subjects, desloratadine is cleared from plasma by elimination of parent drug in urine and feces. The safety profile of these subjects was not different from that of the general population. The accumulation ($R=1.11-1.64$) after 14 days of once daily dosing was consistent with desloratadine half-life (~27 hours) and the once daily dosing frequency.

The influence of sex and race (Caucasian, Black) on the pharmacokinetic parameters (area under the curve [AUC], maximum concentration [C_{max}]) for desloratadine and 3-OH desloratadine was examined in a second multiple dose study. The mean AUC and C_{max} were higher in females (desloratadine: 3 and 10%, respectively, and 3-OH desloratadine: 48% and 45%, respectively) compared to males. With regards to race, AUC and C_{max} were higher (18% and 32%, respectively) in Blacks than Caucasians. In contrast, the 3-OH desloratadine parameters were lower (10%). Considering the magnitude of the changes and safety demonstrated following administration of a dose of 45 mg desloratadine, the increases are not clinically relevant, therefore, no dosage adjustment is required for race or gender.

The pharmacokinetic profile of desloratadine syrup was evaluated in a three-way crossover study in 30 adult volunteers. A dose of 10 mL of desloratadine syrup containing 5 mg desloratadine was bioequivalent to a single 5 mg AERIUS tablet. The C_{max} and AUC for desloratadine and 3-hydroxy desloratadine were comparable.

Protein Binding: The *in vitro* protein binding of desloratadine to human plasma protein was determined by ultrafiltration and ranges between 82.8% to 87.2% over the concentration range of 5 to 400 ng/mL. For this degree of protein binding (free fraction 13%), interactions involving displacement are not known to be clinically important.

Effect of Food: Results from a single dose food effect study using a 7.5 mg dose of AERIUS demonstrated that there was no effect of food (high-fat, high caloric breakfast) on the disposition of desloratadine. In another study, grapefruit juice had no effect on the disposition of desloratadine.

In a three-way crossover study, food (high-fat, high-caloric breakfast) had no effect on the bioavailability of desloratadine syrup.

Drug-Drug Interactions: Two randomized, two-way crossover, third-party blind, multiple dose (10 days), placebo-controlled studies characterized the effect of CYP3A4 inhibitors ketoconazole (N=24) and erythromycin (N=24) on the pharmacokinetics and cardiovascular safety of AERIUS.

A third study (N=90) with similar design, except comparing parallel groups, investigated the effect of azithromycin, an azilide antibiotic that also inhibits CYP3A4, on the pharmacokinetics and cardiovascular pharmacodynamics of AERIUS.

Two additional randomized, multiple dose, parallel group studies investigated the effect of cimetidine (N=36) and fluoxetine (N=54) on the pharmacokinetics and cardiovascular pharmacodynamics of AERIUS.

Ketoconazole co-administered with desloratadine increased C_{max} and AUC values for desloratadine by 29% and 21%, respectively, and 3-hydroxy desloratadine C_{max} and AUC values by 77% and 110%, respectively. Erythromycin increased C_{max} and AUC values for desloratadine by 24% and 14%, respectively. The increases were 43% and 40%, respectively, for 3-hydroxy desloratadine. Azithromycin co-administered with desloratadine increased the C_{max} and AUC values for desloratadine by 15% and 5%, respectively. The increases were 15% and 4%, respectively, for 3-hydroxy desloratadine. Throughout these studies, there was no evidence of change in the safety profile of desloratadine, therefore the increases in plasma concentrations are not considered to be clinically relevant. Ketoconazole induced a small increase in the plasma desloratadine concentrations compared with those reported for loratadine. These data suggest that desloratadine has a reduced potential for interacting with inhibitors of CYP3A4. The similarity of the erythromycin concentrations from this study to previous studies suggests that desloratadine is unlikely to inhibit the metabolism of substrates of CYP3A4, which comprise at least 50% of drugs currently marketed. Fluoxetine co-administered with desloratadine resulted in no change in the AUC of desloratadine and an increase of 15% in the C_{max} of desloratadine. The C_{max} and AUC for 3-hydroxy desloratadine were increased by 17% and 13% respectively. Cimetidine co-administered with desloratadine increased C_{max} and AUC values by 12% and 19% respectively and the C_{max} and AUC of 3-hydroxy desloratadine were reduced by 11.2% and 2.8% respectively.

Serial ECG measurements showed no statistically significant or clinically relevant changes in QTc intervals. Mean changes in QTc were 5.4 msec and 2.3 msec for ketoconazole/desloratadine and desloratadine/placebo, respectively (p=0.14; LCI = -7.3; UCI= 11). Mean changes in QTc were 9.8 msec and 7.8 msec for erythromycin/desloratadine and desloratadine/placebo, respectively (p=0.53; LCI = -8.4; UCI = 4.5). Mean changes in QTc were -4.2 msec and -6.3 msec for desloratadine/Azithromycin and desloratadine/placebo, respectively (p = 0.61).

Hepatic Dysfunction: In a single-dose (7.5 mg) study, the pharmacokinetics of subjects with mild, moderate and severe hepatic dysfunction (n=4/group), as defined by the Child-Pugh Classification (A, B or C), were compared with data from healthy subjects (n=8) without any evidence of hepatic dysfunction. Within the various subgroups of hepatic dysfunction, there were no significant differences in pharmacokinetics. Subjects with hepatic dysfunction had mean AUC and C_{max} values up to 2.4 times greater than healthy subjects. The pharmacokinetics of desloratadine was evaluated in subjects with normal hepatic function (n=9) or moderate dysfunction (n=11) following once daily administration of desloratadine 5mg for 10 days. Subjects with hepatic dysfunction could experience a 3-fold increase in exposure (AUC) to desloratadine. The exposure to 3-OH DL in subjects with hepatic dysfunction was similar to that in normal subjects. The adverse event profile and electrocardiograms showed no consistent changes of clinical relevance in any subject with hepatic dysfunction. Since the increased

concentrations are not considered clinically relevant, no dosage adjustment is recommended for subjects with hepatic dysfunction.

Renal Dysfunction: The pharmacokinetics of AERIUS following a single dose of 7.5 mg was evaluated in patients with mild (n=7), moderate (n=6), and severe (n=6) renal impairment or hemodialysis dependent (n=6) patients. There was little difference between the C_{max} and AUC values for subjects with mild and moderate insufficiency. Patients with varying degrees of renal dysfunction including dialysis dependent subjects experienced a 1.7- to 2.5-fold increase in desloratadine median AUC with minimal change in 3-hydroxy desloratadine concentrations. Desloratadine and 3-hydroxy desloratadine were not removed by hemodialysis. Plasma protein binding of desloratadine and 3-hydroxy desloratadine was unaltered by renal disease. The results show that patients with varying degrees of renal dysfunction, including those with severe renal impairment or on dialysis, demonstrated no clinically relevant changes from baseline in pharmacokinetic parameters. In the case of severe renal insufficiency, AERIUS (desloratadine) should be used with caution.

Elderly: The pharmacokinetics of AERIUS was evaluated in a subset (n= 17) of subjects >65 years of age who participated in a multiple dose (5 mg once daily x 10 days) study. The mean AUC and C_{max} were 20% greater than in subjects <65 years old. The apparent total body clearance adjusted for body weight was similar between the two age groups. The mean plasma elimination half-life was prolonged by approximately 30% (33.7 hours) in subjects > 65 years old. There was no difference in the adverse event reporting frequency in this group. These age related changes are not clinically relevant, therefore, no dosage adjustment is warranted in subjects >65 years of age.

Asthmatics: In 2 four-week studies of 924 patients (aged 15 to 75 years) with seasonal allergic rhinitis and concomitant asthma, AERIUS 5mg tablets improved rhinitis symptoms, with no decrease in pulmonary function. This supports the safety of administering AERIUS 5mg tablets to adult patients with seasonal allergic rhinitis with mild to moderate asthma.

Pediatric Population: In two separate studies, each involving 18 healthy pediatric subjects, the pharmacokinetics of desloratadine syrup following single oral doses of 1.25 mg (2-5 years) and 2.5 mg (6-11 years) was evaluated. Exposure to 3-hydroxy desloratadine for pediatric subjects and adults were also comparable. See **Table 5** for a summary of the results.

Table 5. Pharmacokinetics of desloratadine syrup following single oral doses of 1.25 mg (2-5 years) and 2.5 mg (6-11 years) and 5mg (fasted adults)

Parameter	AUC _{0-t} (ng.hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)
Mean (CV%)	A: 41.96 (49) B: 48.61 (88) C: 46.22 (71)	A: 2.68 (50) B: 2.23 (55) C: 2.30 (51)	A: 3.17 (63) B: 3.67 (79) C: 3.58 (45)	A: 16.43 (55) B: 19.42 (61) C: 24.03 (23)
Minimum	A: 15.18 B: 13.72 C: 14.90	A: 1.39 B: 1.01 C: 0.94	A: 1.50 B: 1.50 C: 1.00	A: 9.96 B: 10.72 C: 16.11
Maximum	A: 87.07 B: 163.46 C: 192.65	A: 6.96 B: 3.85 C: 6.17	A: 8.00 B: 12.00 C: 5.00	A: 39.17 B: 51.47 C: 41.32
A = P01125 (1.25mg syrup given to 2-5 year old children) B = P01126 (2.5mg syrup given to 6-11 year old children) C = P00213 (5mg syrup given to adults under fasted conditions)				

MICROBIOLOGY

Not applicable.

TOXICOLOGY

Acute Toxicity

The acute oral (gavage) and intraperitoneal toxicity of desloratadine was evaluated in six week old Sprague-Dawley rats and CD-1 mice. Estimated oral and intraperitoneal LD₅₀ values in both rats and mice were significant multiples of a human dose of 5.0 mg desloratadine/day. Oral LD₅₀ values were 3530 and ≥ 5490 times the daily human dose in mice and rats respectively. Intraperitoneal LD₅₀ values were ≥ 460 and ≥ 680 times a daily human dose in mice and rats, respectively (**Table 6**).

Table 6. Desloratadine LD₅₀ Values

Species	Sex	Route	LD ₅₀ Value (mg/kg) (Clin. Dose Multiple) ^a
Mouse	Male	PO	353 (3530X)
	Female	PO	353 (3530X)
Mouse	Male	IP	49 (490X)
	Female	IP	46 (460X)
Rat	Male	PO	616 (6160X)
	Female	PO	549 (5490X)
Rat	Male	IP	178 (1780X)
	Female	IP	68 (680X)
PO = Oral (gavage); IP = Intraperitoneal			
a: Based upon a projected desloratadine clinical dose of 5.0 mg/day (0.10 mg/kg presuming a 50 kg patient).			

In an oral (gavage) rising-dose tolerance study in young adult cynomolgus monkeys, emesis was observed at doses ≥ 23.5 and ≥ 93.75 mg/kg in males and females, respectively. Emesis occurred approximately 15 minutes after and/or up to three hours post dose. The maximum dose that did not produce emesis in male monkeys (11.75 mg/kg) still represents an 118-fold multiple of the human dose (0.10 mg desloratadine/kg/day), and an 92-fold monkey-to-human systemic exposure multiple compared to an arithmetic mean C_{max} value of 4.0 ng/mL in humans following a 5.0 mg/day dose of desloratadine.

Repeated-Dose Toxicity

Two-week, one-month and three-month desloratadine studies were conducted in rats at doses of up to 240 mg/kg for an initial pilot two-week study, up to 8 mg/kg for the second two-week study and up to 120 mg/kg for one- and three-months. Desloratadine systemic exposure at 60 mg/kg is similar to that achieved with a 120 mg/kg dose of loratadine. The no-effect level for the three-month study was ≥ 3 mg/kg (low-dose) but less than 30 mg/kg. Mortality was observed in the 30, 60 and 120 mg/kg dose groups and in the comparative control (120 mg loratadine/kg) dose group in the three-month study. Fecal changes were observed and were considered related to the anticholinergic effect of this class of compounds. Clinical pathology changes occurred at desloratadine doses ≥ 30 mg/kg (systemic exposure multiple of at least 458 times). The findings associated with target organs/tissues consisted mainly of vacuolation corresponding to phospholipidosis. Phospholipidosis is a common finding of amphiphilic compounds like desloratadine and loratadine. Centrilobular hepatocyte hypertrophy occurred at

desloratadine doses of ≥ 30 mg/kg and at 120 mg/kg of loratadine. There was no evidence of phospholipidoses at the 3 mg/kg dose.

Renal tubular cell necrosis and/or renal tubular dilatation were observed at desloratadine doses ≥ 60 mg/kg (systemic exposure multiple of at least 605 times) or at a loratadine dose of 120 mg/kg (desloratadine systemic exposure multiple of at least 663 times).

Renal tubular casts were seen in males given either 60 mg/kg of desloratadine or 120 mg/kg of loratadine. Myofiber degeneration, muscle fibrosis and/or mononuclear infiltrates in muscle occurred at desloratadine doses of ≥ 60 mg/kg and at 120 mg/kg of loratadine. Luminal cellular debris was seen in the seminiferous tubules of the testes at a desloratadine dose of 60 mg/kg and at 120 mg/kg dose of loratadine.

Hypospermatogenesis occurred in the testes of one or more males given 120 mg loratadine/kg or desloratadine doses ≥ 30 mg/kg. Luminal cellular debris was present in the epididymides of the loratadine-dosed males and in the desloratadine-dosed males at doses ≥ 30 mg/kg. Oligospermia was also seen in the epididymides of one male given 30 mg/kg of desloratadine, in one male given 60 mg/kg of desloratadine, and in some males given 120 mg/kg of desloratadine or loratadine. However, there were no testicular changes observed in the one-month study at doses up to 120 mg/kg. Furthermore, these testicular-related changes were consistent with those previously observed with loratadine at doses as low as 2 mg loratadine/kg in rats but with a loratadine no effect dose of 1 mg loratadine/kg for similar findings after one year of dosing. This effect on rat testes has been reported with other antihistamines. With loratadine and desloratadine, this effect is only observed in rats. In the three-month study, granulosa cell necrosis was seen in the ovaries of many females given 120 mg/kg of desloratadine and in some females given 120 mg/kg of loratadine. Uterine immaturity occurred in some females given 60 mg/kg of desloratadine and in many females given 120 mg/kg of desloratadine or loratadine.

A seven-day, a two-week, two one-month and a three-month study were conducted in monkeys with desloratadine. Desloratadine doses of up to 12 mg/kg (systemic exposure multiple of at least 182 times) were well tolerated for up to three-months of dosing and was the no-effect dose in the one-month studies. Doses ≥ 36 mg/kg (systemic exposure multiple of at least 842 times) in the repeat one-month study caused emesis.

In the three-month study, the high dose of 18 mg/kg of desloratadine was increased to 24 mg/kg and the loratadine dose was increased from 22 mg/kg to 72 mg/kg on Day 36. Clinical signs, including few or no feces, extended abdomen, hunched posture and/or lethargy, at the 18/24 mg/kg of desloratadine (systemic exposure multiple of at least 953 times) and 22/72 mg/kg of loratadine (desloratadine systemic exposure multiple of at least 1147 times) doses were attributed to the anticholinergic effects of this class of compounds. Decreases in serum cholesterol and alkaline phosphatase were noted in the 18/24 mg/kg desloratadine group and in the 22/72 mg/kg loratadine group. Evaluation of histopathologic findings from the desloratadine 18/24 mg/kg dose group suggests that this dose produces phospholipidosis similar to that produced by the 22/72 mg/kg loratadine dose. There was no evidence of phospholipidosis following desloratadine doses of 6 mg/kg. There were no testicular changes observed in monkeys dosed

for three months at doses up to 18/24 mg desloratadine/kg or 22/72 mg loratadine/kg. In this three-month study, the only effects observed at the 12 mg/kg dose of desloratadine were vacuolation in the salivary glands and lungs. A dose of 6 mg/kg (systemic exposure multiple 204 times) was the no-effect dose. The toxicity studies demonstrate adequate exposure multiples at the no-effect levels and ensure an acceptable safety profile for desloratadine (**Table 7**).

Table 7. Systemic Exposure of Desloratadine in Animals Following PO Dose Repeated Administration of Desloratadine.

Species	Study	Dose Route/ No-Effect Dose (mg/kg)	Gender	AUC(0-24 hr) (ng•hr/mL)	Animal to Human Exposure Ratio (5.0 mg/day human dose)
Rat	3 Month Toxicity (Day 57)	Gavage 3	M	1950	34
			F	1890	33
Monkey	2-Week Toxicity (Day 14)	Gavage 6.5	M,F ^a	5115	90
Monkey	1-Month Toxicity (Day 15)	Gavage 12	M,F	10388	182
Monkey	1-Month Toxicity Repeat (Day 15)	Gavage 12	M,F	16002	281
Monkey	3-Month Toxicity (Day 57)	Gavage 6	M,F	11623	204

a: M,F equals values for males and females combined.

Carcinogenicity

Since animals and humans are exposed to desloratadine through metabolism of loratadine, carcinogenicity studies conducted with loratadine also assessed the carcinogenic risk of desloratadine.

In an 18-month carcinogenicity study in mice and a 2-year study in rats, loratadine was administered in the diet at doses up to 40 mg/kg/day (mice) and 25 mg/kg/day (rats). Pharmacokinetic assessments were carried out to determine the animal exposure to desloratadine as well as to loratadine in the carcinogenicity studies. Desloratadine AUC data demonstrated that the exposure of mice given 40 mg/kg/day loratadine was 33 times higher than in humans given the maximum recommended daily oral dose of desloratadine. Desloratadine exposure of rats given 25 mg/kg/day of loratadine was 123 times higher than in humans given the highest recommended dose of desloratadine (5mg/day). Male mice given 40 mg/kg/day of loratadine had a significantly higher incidence of hepatocellular tumors (adenomas and carcinomas combined) than concurrent controls. In rats, a significantly higher incidence of hepatocellular tumors (adenomas and carcinomas combined) was observed in males given 10 mg/kg/day and in males and females given 25 mg/kg/day. The liver tumors observed in the loratadine carcinogenicity studies were considered to be due to nongenotoxic mechanism(s) that were observed only at high doses of loratadine; thus, these animal carcinogenicity findings were not

considered relevant to humans taking recommended therapeutic doses of either loratadine or desloratadine.

Mutagenicity

In mutagenicity studies with desloratadine, there was no evidence of mutagenic potential in a reverse point mutation assay (Salmonella/E. coli mammalian microsome bacterial mutagenicity assay) or in two assays for chromosomal aberrations (human peripheral blood lymphocyte clastogenicity assay and mouse bone marrow micronucleus assay).

Reproductive Toxicology

There was no effect on female fertility at doses up to 24 mg/kg/day which produced systemic exposure levels in female rats which were at least 506 times those in humans given the highest recommended clinical dose of desloratadine. In a separate study, decreased fertility in male rats was shown by lower female conception rates associated with decreases in sperm numbers and motility and histopathologic testicular changes, which occurred at an oral dose of desloratadine of 12 mg/kg (systemic exposure approximately 175 times higher than in humans given the maximum recommended dose of desloratadine). Although there was no overall effect on mean sperm motility or concentration, a few rats given desloratadine at a dose of 3 mg/kg/day appeared to have testicular findings consistent with those observed previously with loratadine, which had a no effect dose of 1 mg/kg/day for similar findings after one year of administration. There was no effect on fertility at 3 mg/kg/day, which produced plasma levels (AUC) in rats that were 34 times higher than in humans receiving the maximum clinical dose of desloratadine. This effect on rat testes has been reported with other antihistamines but as with desloratadine and loratadine, this effect is not observed in other laboratory animal species and appears to be unique to the rat.

REFERENCES

1. Agrawal DK. Pharmacology and clinical efficacy of desloratadine as an ant-allergic and anti-inflammatory drug. *Exp. Opin. Invest. Drugs*. 10, 547-560; 2001.
2. Bachert C. Decongestant efficacy of desloratadine in patients with seasonal allergic rhinitis. *Allergy*, Supplement 65. 56, 14-20; 2001.
3. Bachert C. The role of histamine in allergic disease: reappraisal of its inflammatory potential. *Allergy*. 57: 287-296; 2002.
4. Bachert C. A Review of the Efficacy of Desloratadine, Fexofenadine, and Levocetirizine in the Treatment of Nasal Congestion in Patients with Allergic Rhinitis. *Clin Therapeutics*. 31(5): 921-44; 2009.
5. Baena-Cagnani C.E. Desloratadine activity in concurrent seasonal allergic rhinitis and asthma. *Allergy*. 56, 21-27; 2001.
6. Berger WE, Schenkel EJ, Mansfield LE. Safety and efficacy of desloratadine 5 mg in asthma patients with seasonal allergic rhinitis and nasal congestion. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 89(5): 485-91; 2002.
7. Berger WE, Lumry WR, Meltzer EO and Pearlman DS. Efficacy of desloratadine, 5 mg, compared with fexofenadine, 180 mg, in patients with symptomatic seasonal allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc*. 24(3): 214-23; 2006.
8. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, *et al*. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN* and AllerGen**). *Allergy*. 63 (Suppl 86): 8-160; 2008.
9. Day J. Pros and cons of the use of antihistamines in managing allergic rhinitis. *J All Clin Immunol* 103:S395-399, 1999.
10. Geha RS, and Meltzer,EO: Desloratadine : A new, nonsedating, oral antihistamine. *J Allergy Clin Immunol*. 107, 752-762; 2001.
11. Grob JJ, Auquier P, Dreyfus I, and Ortonne JP. Quality of life in adults with chronic idiopathic urticaria receiving desloratadine: a randomized, double-blind, multicentre, placebo-controlled study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 22(1): 87-93; 2008.
12. Gupta S, Banfield C, Kantesaria B et al. Pharmacokinetic and Safety Profile of Desloratadine and Fexofenadine When Coadministered with Azithromycin: A Randomized, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study. *Clinical Therapeutics*. 23,451-466: 2001.

13. Henz BM: The pharmacological profile of desloratadine: a review. *Allergy*, Supplement 65. 56:7-13; 2001.
14. Juhlin L. Inhibition of cold urticaria by desloratadine. *J Derm Treat.* 15:51-54; 2004.
15. Kaplan AP, Gray L, Shaff RE, Horakova Z, and Beaven MA. *In vivo* studies of mediator release in cold urticaria and cholinergic urticaria. *J Allergy Clin Immunol.* 55:394-402; 1975.
16. Kennard CD, Ellis CN. Pharmacological therapy for urticaria. *J Am Acad Dermatol* 25:176-189, 1991.
17. Kim K, Sussman G, Hebert J, William Lumry W, Lutsky B, and Gates D. Desloratadine therapy for symptoms associated with perennial allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 96:460–5, 2006.
18. Kreutner W, Hey JA, Anthes J et al. Preclinical pharmacology of desloratadine, a selective and nonsedating histamine H1 receptor antagonist. 1st communication: receptor selectivity, antihistamine activity and antiallergic effects. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 50 (I), 345-352; 2000.
19. Kreutner W, Hey JA, Chiu P et al. Preclinical pharmacology of desloratadine, a selective and nonsedating histamine H1 receptor antagonist. 2nd communication: Lack of central nervous system and cardiovascular effects. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 50 (I), 441-448; 2000.
20. Lachapelle JM, Decroix J, Henrijean A, Roquet-Gravy PP, De Swerdt A. Boonen H, Lecuyer M, Suys E, Speelman G, and Vastesaegeer N. Desloratadine 5 mg once daily improves the quality of life of patients with chronic idiopathic urticaria. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 20(3):288-92, 2006.
21. McClellan K, and Jarvis B; Desloratadine. *Drugs* 2001; 61 (6): 789-796.
22. Meltzer E. Comparative safety of H1 antihistamines. *Ann Allergy* 67:625, 1991.
23. Meltzer EO, Prenner BM, Nayak A, et al: Efficacy and tolerability of once-daily 5 mg desloratadine, an H1-receptor antagonist, in patients with seasonal allergic rhinitis. *Clin Drug Invest.* 21, 25-32; 2001.
24. Meltzer EO, Jalowayski AA, Vogt K, Iezzoni D, and Harris AG. Effect of desloratadine therapy on symptom scores and measures of nasal patency in seasonal allergic rhinitis: results of a single-center, placebo-controlled trial. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 96:363-68, 2006.

25. Monroe E, Finn A, Patel P, Guerrero R, Ratner P, and Bernstein D. Efficacy and safety of desloratadine 5 mg once daily in the treatment of chronic idiopathic urticaria: A double-blind, randomized, placebo controlled trial*. *J Am Acad Dermatol*. 48:535-41, 2003.
26. Monroe EW. The role of antihistamines in the treatment of chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 86:662-665, 1990.
27. Nayak A.S., Schenkel E. Desloratadine reduces nasal congestion in patients with intermittent allergic rhinitis. *Allergy* 56, 1077-1080; 2001.
28. Naclerio RM. Allergic rhinitis, *N Engl J Med* 325:860-869, 1991.
29. Nettis E, Colanardi MC, Soccio AL, Ferrannini A, and Vacca A. Desloratadine in combination with montelukast suppresses the dermatographometer challenge test papule, and is effective in the treatment of delayed pressure urticaria: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Dermatol*. 155:1279-1282; 2006.
30. Ortonne JP, Grob, JJ, Pascal Auquier P, and Dreyfus I. Efficacy and Safety of Desloratadine in Adults with Chronic Idiopathic Urticaria: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Trial. *Am J Clin Dermatol*. 8(1):37-42, 2007.
31. Pradalier A, Neukirch C, Dreyfus I, and Devillier P. Desloratadine improves quality of life and symptom severity in patients with allergic rhinitis. *Allergy*. 62:1331–34, 2007.
32. Ring J, Hein R, Gauger A, Bronsky E, Miller B, et al: Once-daily desloratadine improves the signs and symptoms of chronic idiopathic urticaria: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Intl J Dermatol*. 40:1-5; 2001.
33. Salmun LM and Lorber R. 24-hour efficacy of once-daily desloratadine therapy in patients with seasonal allergic rhinitis [ISRCTN32042139]. *BMC Family Practice* . 3:1-6, 2002.
34. Siebenhaar F, Degener F, Zuberbier T, Martus P, Maurer M. Up-dosing of desloratadine results in better improvement of temperature and exposure time thresholds in patients with cold urticaria. *Allergy*. 63 (Suppl 88):539; 2008.
35. Zuberbier T. Urticaria. *Allergy*. 58:1224-1234; 2003.
36. Zuberbier T, Ifflander J, Semmler C, Henz BM. Acute urticaria: clinical aspects and therapeutic responsiveness. *Acta Derm Venereol*. 76:295-297; 1996.
37. Zuberbier T, Bendslev-Jensen C, Canonica W, Grattan CEH, Greaves MW, Henz BM, et al. EAACI/GA²LEN/EDF guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria. *Allergy*. 61:316-320; 2006.

38. Zuberbier T, Bendslev-Jensen C, Canonica W, Grattan CEH, Greaves MW, Henz BM, et al. EAACI/GA²LEN/EDF guideline: management of urticaria. *Allergy*. 61:321-331; 2006.

PART III: CONSUMER INFORMATION**AERIUS®
Desloratadine Tablet 5 mg****AERIUS KIDS®
Desloratadine Syrup 0.5 mg/mL**

This leaflet is part III of a three-part "Product Monograph" published when AERIUS or AERIUS KIDS was approved for sale in Canada and is designed specifically for Consumers. This leaflet is a summary and will not tell you everything about AERIUS or AERIUS KIDS. Contact your doctor or pharmacist if you have any questions about the drug.

ABOUT THIS MEDICATIONWhat the medication is used for:

AERIUS or AERIUS KIDS provide:

- fast 24 hour relief from seasonal allergies (trees, grass, pollen and ragweed) and year round allergies (dust mites, animal dander and moulds) resulting in symptoms including nasal congestion, sneezing, runny nose, itchy nose, stuffiness, itchy palate, itchy ears, itchy throat and allergic cough, as well as itchy watery red eyes.
- fast relief of allergic skin conditions, such as skin itch and hives.

What it does:

AERIUS or AERIUS KIDS is a product proven to work in multiple ways. Its' anti-allergic action and anti-inflammatory properties provide a multi defense against allergy symptoms. AERIUS or AERIUS KIDS is a long-acting antihistamine that blocks the action of histamine.

They have anti-inflammatory properties that also help by reducing swelling and related symptoms such as nasal congestion, redness and hives.

Most people will feel relief of allergy symptoms within 75 minutes of taking AERIUS or AERIUS KIDS.

Symptom relief will be maintained for 24 hours.

AERIUS or AERIUS KIDS does not cause drowsiness.

AERIUS or AERIUS KIDS can be used by people with mild to moderate asthma.

When it should not be used:

AERIUS or AERIUS KIDS should not be used:

- if you are allergic to desloratadine or to any of the other product ingredients (See What the nonmedicinal ingredients are).
- if you are pregnant or nursing.

What the medicinal ingredient is:

Desloratadine

What the nonmedicinal ingredients are:

Tablets: Carnauba wax, corn starch, dibasic calcium phosphate dihydrate, FD&C Blue #2 Lake, hydroxypropyl methylcellulose, lactose monohydrate, microcrystalline cellulose, polyethylene glycol, talc, titanium dioxide, white beeswax.

Syrup: Bubblegum flavour, citric acid anhydrous, disodium edetate, dye FD&C Yellow No.6, propylene glycol, purified water, sodium benzoate, sodium citrate dihydrate, sorbitol solution, sucrose.

What dosage forms it comes in:

Tablet 5 mg or Syrup 0.5 mg/mL

WARNINGS AND PRECAUTIONS**Serious Warnings and Precautions**

Tell your doctor if you have severe liver or kidney disease.

BEFORE you use AERIUS or AERIUS KIDS talk to your doctor or pharmacist if you have:

- severe liver disease
- severe kidney disease
- **any allergies to this drug or its ingredients or components of the container.**

INTERACTIONS WITH THIS MEDICATION

None of the drugs tested have been found to interact with AERIUS or AERIUS KIDS.

If you are taking any medication, it is important to ask your physician or pharmacist before taking AERIUS or AERIUS KIDS.

PROPER USE OF THIS MEDICATION

Usual dose:

AERIUS tablets: Adults and adolescents (12 years of age and older): Swallow one tablet with water, once daily, regardless of mealtime.

AERIUS KIDS syrup:

Children 6 to 11 years of age: Swallow 1 teaspoonful (5 mL), once daily, regardless of mealtime.

Children 2 to 5 years of age: Swallow 1/2 teaspoonful (2.5 mL), once daily, regardless of mealtime.

Do not give AERIUS KIDS syrup to children between 2 and 12 years of age for longer than 14 days unless recommended by your doctor.

Overdose:

In case of overdose, contact your Poison Control Centre, physician or pharmacist immediately, even if there are no symptoms.

Missed Dose:

If you miss taking your dose on time, do not worry; take your dose when you remember. Do not exceed more than one dose in 24 hours.

SIDE EFFECTS AND WHAT TO DO ABOUT THEM

Along with its desired effects, AERIUS or AERIUS KIDS may cause undesirable effects.

Side effects that may occur include, dry mouth, fatigue and headache.

SERIOUS SIDE EFFECTS, HOW OFTEN THEY HAPPEN AND WHAT TO DO ABOUT THEM

Symptom / effect		Talk with your doctor or pharmacist		Stop taking drug and call your doctor or pharmacist
		Only if severe	In all cases	
Rare	Allergic reaction (rash, difficulty in breathing)			√
Very Rare	Fast heart rate or heart palpitations			√
	Restlessness with increased body movement			√
	Seizures			√
	Liver dysfunction - i.e. inflammation of the liver (appearance of jaundice - yellowing of the skin)			√
Children - Uncommon	Urinary tract infection			√
	Fever, headache, viral infection, varicella (chicken pox), and rash			√

This is not a complete list of side effects. For any unexpected effects while taking AERIUS or AERIUS KIDS, contact your doctor or pharmacist.

HOW TO STORE IT

Store between 15° and 30°C.
Protect tablets from excessive moisture.

Keep out of reach of children.

REPORTING SIDE EFFECTS

You can help improve the safe use of health products for Canadians by reporting serious and unexpected side effects to Health Canada. Your report may help to identify new side effects and change the product safety information.

3 ways to report:

- Online at [MedEffect](#);
- By calling 1-866-234-2345 (toll-free);
- By completing a Consumer Side Effect Reporting Form and sending it by:
 - Fax to 1-866-678-6789 (toll-free), or
 - Mail to: Canada Vigilance Program
Health Canada, Postal Locator 0701E
Ottawa, ON K1A 0K9

Postage paid labels and the Consumer Side Effect Reporting Form are available at [MedEffect](#).

NOTE: Contact your health professional if you need information about how to manage your side effects. The Canada Vigilance Program does not provide medical advice.

MORE INFORMATION

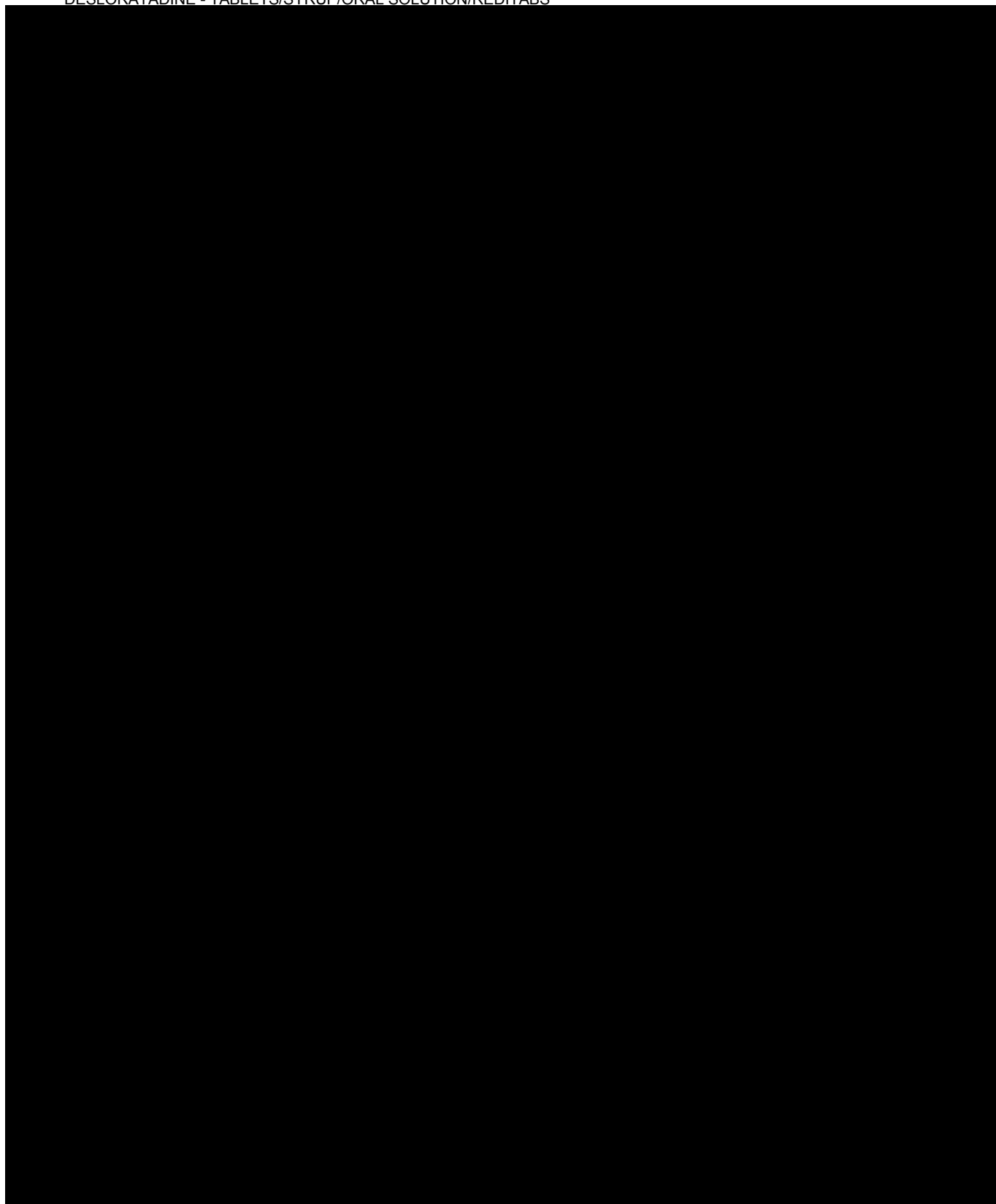
This document plus the full product monograph, prepared for health professionals can be found at:
<http://www.Bayer.ca>.

This leaflet was prepared by Bayer Inc.

Last revised: April 13, 2015

Bayer Inc., Consumer Care, Mississauga, Ontario
L4W 5R6

www.aerius.ca



CTD 第 1 部

1.7 同種同効品一覧表

各製品の最新の添付文書を参照のこと。

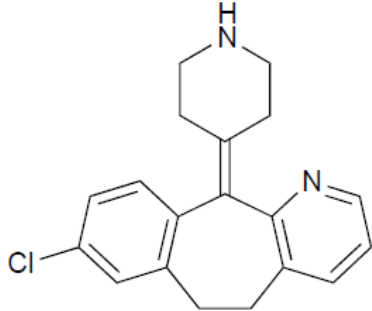
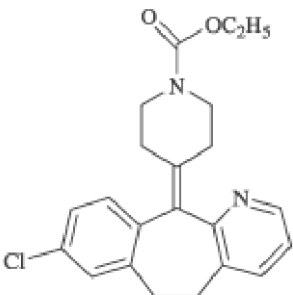
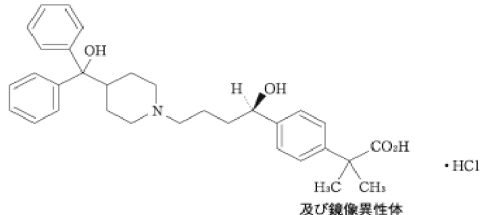
MSD 株式会社

1.7 同種同効品

申請薬剤であるデスロラタジン及びその同種同効品として第2世代の抗ヒスタミン薬（経口剤：ロラタジン、フェキソフェナジン塩酸塩、レボセチリジン塩酸塩、セチリジン塩酸塩、オロパタジン塩酸塩、ベポタスチンベシル酸塩、エバスチン、エメダスチンフマル酸塩、エピナスチン塩酸塩）の添付文書の概要を[表 1.7:1] [表 1.7:2] [表 1.7:3] [表 1.7:4]に示す。

デスロラタジン 錠剤
1.7 同種同効品一覧表

表 1.7:1 同種同効品一覧（当該薬剤、その他）

一般的名称	デスロラタジン	ロラタジン	フェキソフェナジン塩酸塩
販売名	デザレックス®錠5mg	クラリチン®錠10mg、クラリチン®レディタブ®錠10mg	アレグラ®錠30mg、アレグラ®錠60mg、アレグラ®OD錠60mg
会社名	MSD 株式会社	バイエル薬品株式会社	サノフィ株式会社
承認年月日	-	クラリチン錠10mg：2002年7月5日 クラリチンレディタブ錠10mg：2004年2月27日	アレグラ錠30mg：2006年10月20日 アレグラ錠60mg：2000年9月22日 アレグラ OD 錠60mg：2010年12月14日
再評価年月日 再審査年月日	- -	- クラリチン錠10mg、クラリチンレディタブ錠10mg：2014年3月24日（成人）、2015年9月17日（小児）	- アレグラ錠30mg、アレグラ錠60mg：2011年9月29日（成人）、2013年4月4日（小児；7歳以上）
規制区分	-	処方箋医薬品	-
化学構造式			
剤型・含量	デザレックス錠5mg：フィルムコーティング錠、1錠中デスロラタジンとして5mg 含有	クラリチン錠10mg：割線入りの素錠、クラリチンレディタブ錠10mg：素錠（口腔内速溶錠）、1錠中ロラタジンとして10mg 含有	アレグラ錠30mg・60mg：フィルムコート錠、アレグラ OD 錠60mg：素錠（口腔内崩壊錠）、1錠中日局フェキソフェナジン塩酸塩として30mg 又は60mg 含有
効能・効果	アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、皮膚疾患（湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症）に伴うそう痒	アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、皮膚疾患（湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症）に伴うそう痒	アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、皮膚疾患（湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症、アトピー性皮膚炎）に伴うそう痒

1.7 同種同効品一覧表

デスロラタジン 錠剤
1.7 同種同効品一覧表

表 1.7:1 同種同効品一覧（当該薬剤、その他）（続き）

一般的名称	デスロラタジン	ロラタジン	フェキソフェナジン塩酸塩
用法・用量	通常、12歳以上の小児及び成人にはデスロラタジンとして1回5mgを1日1回経口投与する。	成人：通常、ロラタジンとして1回10mgを1日1回、食後に経口投与する。なお、年齢・症状により適宜増減する。 小児：通常、7歳以上の小児にはロラタジンとして1回10mgを1日1回、食後に経口投与する。	通常、成人にはフェキソフェナジン塩酸塩として1回60mgを1日2回経口投与する。 通常、7歳以上12歳未満の小児にはフェキソフェナジン塩酸塩として1回30mgを1日2回、12歳以上の小児にはフェキソフェナジン塩酸塩として1回60mgを1日2回経口投与する。 なお、症状により適宜増減する。
用法・用量に関連する使用上の注意	-	レディタブ錠10mgは口腔内で速やかに崩壊することから唾液のみ（水なし）でも服用可能であるが、口腔粘膜から吸収されることはないため、水なしで服用した場合は唾液で飲み込むこと。	OD錠は口腔内で崩壊するが、口腔の粘膜から吸収されることはないため、唾液又は水で飲み込むこと。 〔「9.適用上の注意」の項参照〕
禁忌	本剤の成分又はロラタジンに対し過敏症の既往歴のある患者	本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
使用上の注意	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 肝障害のある患者〔デスロラタジンの血漿中濃度が上昇するおそれがある。（「薬物動態」の項参照）〕 (2) 腎障害のある患者〔デスロラタジンの血漿中濃度が上昇するおそれがある。（「薬物動態」の項参照）〕 (3) 高齢者（「高齢者への投与」及び「薬物動態」の項参照）	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 肝障害のある患者〔ロラタジンの血漿中濃度が上昇するおそれがある。（【薬物動態】の項参照）〕 (2) 腎障害のある患者〔ロラタジン及び活性代謝物descarboethoxyloratadine（DCL）の血漿中濃度が上昇するおそれがある。（【薬物動態】の項参照）〕 (3) 高齢者（「高齢者への投与」及び【薬物動態】の項参照）	-
	2. 重要な基本的注意 (1) 本剤を季節性の患者に投与する場合は、好発季節を考慮して、その直前から投与を開始し、好発季節終了時まで続けることが望ましい。 (2) 本剤の使用により効果が認められない場合には、漫然と長期にわたり投与しないように注意すること。	2. 重要な基本的注意 (1) 本剤を季節性の患者に投与する場合は、好発季節を考慮して、その直前から投与を開始し、好発季節終了時まで続けることが望ましい。 (2) 本剤の使用により効果が認められない場合には、漫然と長期にわたり投与しないように注意すること。	1. 重要な基本的注意 (1) 本剤を季節性の患者に投与する場合は、好発季節を考慮して、その直前から投与を開始し、好発季節終了時まで続けることが望ましい。 (2) 本剤の使用により効果が認められない場合には、漫然と長期にわたり投与しないように注意すること。

1.7 同種同効品一覧表

デスロラタジン 錠剤
1.7 同種同効品一覧表

表 1.7:1 同種同効品一覧（当該薬剤、その他）（続き）

一般的名称	デスロラタジン	ロラタジン	フェキソフェナジン塩酸塩																					
3. 相互作用 〔併用注意〕（併用に注意すること）	<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>エリスロマイシン</td><td>デスロラタジン及び3-OHデスロラタジンの血漿中濃度の上昇が認められた。（「薬物動態」の項参照）</td><td>機序は不明であるが、エリスロマイシン又はケトコナゾールとの併用で血漿中濃度の上昇が認められた。</td></tr></table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	エリスロマイシン	デスロラタジン及び3-OHデスロラタジンの血漿中濃度の上昇が認められた。（「薬物動態」の項参照）	機序は不明であるが、エリスロマイシン又はケトコナゾールとの併用で血漿中濃度の上昇が認められた。	<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>エリスロマイシン、シメチジン</td><td>ロラタジン及び活性代謝物（DCL）の血漿中濃度の上昇が認められるので、患者の状態を十分に観察するなど注意すること。（【薬物動態】の項参照）</td><td>薬物代謝酵素（CYP3A4、CYP2D6）阻害作用を有する医薬品との併用により、ロラタジンから活性代謝物（DCL）への代謝が阻害され、ロラタジンの血漿中濃度が上昇する。〔活性代謝物（DCL）の血漿中濃度が上昇する機序は不明〕</td></tr></table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	エリスロマイシン、シメチジン	ロラタジン及び活性代謝物（DCL）の血漿中濃度の上昇が認められるので、患者の状態を十分に観察するなど注意すること。（【薬物動態】の項参照）	薬物代謝酵素（CYP3A4、CYP2D6）阻害作用を有する医薬品との併用により、ロラタジンから活性代謝物（DCL）への代謝が阻害され、ロラタジンの血漿中濃度が上昇する。〔活性代謝物（DCL）の血漿中濃度が上昇する機序は不明〕	<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>制酸剤（水酸化アルミニウム・水酸化マグネシウム含有製剤）</td><td>本剤の作用を減弱させることがあるので、同時に服用させないなど慎重に投与すること。【薬物動態】の項参照</td><td>水酸化アルミニウム・水酸化マグネシウムが本剤を一時的に吸着することにより吸収量が減少することによるものと推定される。</td></tr><tr><td>エリスロマイシン</td><td>本剤の血漿中濃度を上昇させるとの報告がある。【薬物動態】の項参照</td><td>P糖蛋白の阻害による本剤のクリアランスの低下及び吸収率の増加に起因するものと推定される。</td></tr></table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	制酸剤（水酸化アルミニウム・水酸化マグネシウム含有製剤）	本剤の作用を減弱させることがあるので、同時に服用させないなど慎重に投与すること。【薬物動態】の項参照	水酸化アルミニウム・水酸化マグネシウムが本剤を一時的に吸着することにより吸収量が減少することによるものと推定される。	エリスロマイシン	本剤の血漿中濃度を上昇させるとの報告がある。【薬物動態】の項参照	P糖蛋白の阻害による本剤のクリアランスの低下及び吸収率の増加に起因するものと推定される。
	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																					
エリスロマイシン	デスロラタジン及び3-OHデスロラタジンの血漿中濃度の上昇が認められた。（「薬物動態」の項参照）	機序は不明であるが、エリスロマイシン又はケトコナゾールとの併用で血漿中濃度の上昇が認められた。																						
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																						
エリスロマイシン、シメチジン	ロラタジン及び活性代謝物（DCL）の血漿中濃度の上昇が認められるので、患者の状態を十分に観察するなど注意すること。（【薬物動態】の項参照）	薬物代謝酵素（CYP3A4、CYP2D6）阻害作用を有する医薬品との併用により、ロラタジンから活性代謝物（DCL）への代謝が阻害され、ロラタジンの血漿中濃度が上昇する。〔活性代謝物（DCL）の血漿中濃度が上昇する機序は不明〕																						
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																						
制酸剤（水酸化アルミニウム・水酸化マグネシウム含有製剤）	本剤の作用を減弱させることがあるので、同時に服用させないなど慎重に投与すること。【薬物動態】の項参照	水酸化アルミニウム・水酸化マグネシウムが本剤を一時的に吸着することにより吸収量が減少することによるものと推定される。																						
エリスロマイシン	本剤の血漿中濃度を上昇させるとの報告がある。【薬物動態】の項参照	P糖蛋白の阻害による本剤のクリアランスの低下及び吸収率の増加に起因するものと推定される。																						
4. 副作用 アレルギー性鼻炎及び慢性蕁麻疹を対象とした国内第Ⅲ相試験において、505例中20例（4.0％）に副作用が認められた。主な副作用は、傾眠5例（1.0％）、白血球数増加3例（0.6％）、血中コレステロール増加2例（0.4％）であった。（承認時） (1) 重大な副作用 1) ショック、アナフィラキシー（頻度不明）を起こすことがあるので、チアノーゼ、呼吸困難、血圧低下、血管浮腫等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 2) てんかん（頻度不明）：てんかんの既往のある患者で本剤投与後に発作があらわれることがあるので、使用に際しては十分な問診を行うこと。 3) 痙攣（頻度不明）：痙攣があらわれることがあるの	4. 副作用 〈成人〉 承認時までの臨床試験で、副作用は1,653例中173例（10.5％）に認められた。主なものは、眠気105件（6.4％）、倦怠感23件（1.4％）、腹痛15件（0.9％）、口渇15件（0.9％）、嘔気・嘔吐9件（0.5％）であった。また、臨床検査値の異常変動は1,482例中72例（4.9％）に認められた。主なものは、ALT（GPT）上昇13件（0.9％）、AST（GOT）上昇10件（0.7％）であった。製造販売後調査（使用成績調査及び特別調査）では7,049例中110例（1.6％）に副作用が認められた。主なものは、眠気52件（0.7％）、腹痛7件（0.1％）、口渇6件（0.1％）、便秘5件（0.1％）であった。 〔再審査終了時〕 製造販売後臨床試験では104例中5例（4.8％）に副作用が認められた。主なものは、眠気2件（1.9％）であ	3. 副作用 〈成人〉 国内・外の臨床試験において、総症例6,809例（国内1,060例、海外5,749例）中、1,093例（16.1％）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められ、主な副作用は頭痛310例（4.6％）、眠気158例（2.3％）、嘔気83例（1.2％）等であった。 （効能・効果追加承認時） 使用成績調査及び特別調査において、総症例3,876例中、61例（1.6％）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められ、主な副作用は眠気19例（0.5％）、腹痛8例（0.2％）、めまい、倦怠感各5例（各0.1％）等であった。 （再審査終了時） 〈小児〉 国内臨床試験において、総症例158例中、13例（8.2％）																						

1.7 同種同効品一覧表

デスロラタジン 錠剤
1.7 同種同効品一覧表

表 1.7:1 同種同効品一覧（当該薬剤、その他）（続き）

一般的名称	デスロラタジン	ロラタジン	フェキソフェナジン塩酸塩
	で、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。	った。	に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められ、主な副作用は眠気5例（3.2%）、ALT（GPT）上昇3例（1.9%）、 γ -GTP 上昇2例（1.3%）、喘息増悪2例（1.3%）等であった。
	4) 肝機能障害、黄疸（頻度不明）：AST（GOT）、ALT（GPT）、 γ -GTP、Al-P、LDH、ビリルビン等の著しい上昇を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。	[再審査終了時]	（用法・用量追加承認時）
	(2) その他の副作用	〈小児〉	使用成績調査において、総症例3,313例中、23例（0.69%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められ、主な副作用は眠気6例（0.18%）、腹痛2例（0.06%）、胃腸炎2例（0.06%）等であった。
	次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、投与中止等の適切な処置を行うこと。	用法・用量の追加承認時までの小児臨床試験で、副作用は197例中10例（5.1%）に認められた。主なものは、眠気7件（3.6%）、腹痛2件（1.0%）であった。また、臨床検査値の異常変動は197例中6例（3.0%）に認められた。主なものは、ALT（GPT）上昇2件（1.0%）、AST（GOT）上昇2件（1.0%）であった。特定使用成績調査では774例中6例（0.8%）に副作用が認められた。主なものは、発疹2件（0.3%）であった。	4週間を超える長期投与症例174例において副作用は認められなかった。製造販売後臨床試験において、総症例304例中、10例（3.3%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められ、主な副作用はAST（GPT）上昇5例（1.6%）、ALT（GPT）上昇2例（0.7%）等であった。
			（再審査終了時）
			なお、比較試験において副作用の発現率にはプラセボとの差はなかった。
			「重大な副作用」及び「その他の副作用」の発現頻度は、成人の効能・効果追加承認時までの国内外の臨床試験、小児の用法・用量追加承認時までの国内臨床試験及び製造販売後調査等（使用成績調査、特定使用成績調査、製造販売後臨床試験）の結果を合わせて算出した。
			(1) 重大な副作用
			1) ショック、アナフィラキシー（頻度不明）：ショック、アナフィラキシーを起こすことがあるので、チアノーゼ、呼吸困難、血圧低下、血管浮腫等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
			2) てんかん（頻度不明）：てんかんの既往のある患者で本剤投与後に発作があらわれたとの報告があるので使用に際しては十分な問診を行うこと。
		3) 痙攣（頻度不明）：痙攣があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。	
		4) 肝機能障害、黄疸（頻度不明）：AST（GOT）、ALT（GPT）、 γ -GTP、Al-P、LDH、ビリルビン等の著しい上昇を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異	

1.7 同種同効品一覧表

デスロラタジン 錠剤
1.7 同種同効品一覧表

表 1.7:1 同種同効品一覧（当該薬剤、その他）（続き）

一般的名称	デスロラタジン		ロラタジン		フェキソフェナジン塩酸塩	
			常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。		観察を十分に行い異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。	
			(2) その他の副作用 次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、投与中止等の適切な処置を行うこと。		3) 無顆粒球症（頻度不明 ^{注1)} ）、白血球減少（0.2%）、好中球減少（0.1%未満）…無顆粒球症、白血球減少、好中球減少があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。	
		1%以上	0.1～1%未満	0.1%未満	頻度不明	
	精神神経系	眠気	倦怠感、めまい、頭痛			
	呼吸器			咽頭痛、鼻の乾燥感		
	消化器		腹痛、口渇、嘔気・嘔吐	下痢、便秘、口唇乾燥、口内炎	胃炎	
	過敏症		発疹	蕁麻疹、紅斑、そう痒	発赤	
	皮膚				脱毛	
	肝臓		AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇、ビリルビン値上昇、Al-P上昇、γ-GTP上昇			
	腎臓		蛋白尿、BUN上昇		尿閉	
	循環器			動悸、頻脈		
	血液		好酸球増多、白血球減少、好中球減少、単球増多、リンパ球減少、白血球増多、リンパ球増多、ヘマトクリット			
					(2) その他の副作用	
		頻度不明 ^{注3)}		0.1～5%未満	0.1%未満	
	精神神経系			頭痛、眠気、疲労、倦怠感、めまい、不眠、神経過敏	悪夢、睡眠障害、しびれ感	
	消化器			嘔気、嘔吐、口渇、腹痛、下痢、消化不良	便秘	
	過敏症 ^{注1)}	血管浮腫		そう痒	蕁麻疹、潮紅、発疹	
	肝臓 ^{注2)}			AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇		
	腎臓・泌尿器	排尿困難			頻尿	
	循環器				動悸、血圧上昇	
	その他				呼吸困難、味覚異常、浮腫、胸痛、月経異常	
	^{注1)} このような症状があらわれた場合には、投与を中止すること。					
	^{注2)} このような異常があらわれた場合には、減量、					

1.7 同種同効品一覧表

デスロラタジン 錠剤
1.7 同種同効品一覧表

表 1.7:1 同種同効品一覧（当該薬剤、その他）（続き）

一般的名称	デスロラタジン	ロラタジン					フェキソフェナジン塩酸塩
				減少、ヘモグロ ビン減少、好塩 基球増多、血小 板減少、好中球 増多			
		その他		尿糖	眼球乾燥、耳 鳴、難聴、ほ てり、浮腫（顔 面・四肢）、味 覚障害、月経 不順、胸部不 快感	不正 子宮 出血、 胸痛	注3) 休薬等の適切な処置を行うこと。 自発報告において認められている副作用のため 頻度不明。
	5. 高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下しているため、注意 して投与すること。	5. 高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能（肝、腎等）が低下して おり、高い血中濃度が持続するおそれがあるので、 慎重に投与すること。【薬物動態】の項参照）					4. 高齢者への投与 高齢者では腎機能が低下していることが多く、腎臓 からも排泄される本剤では血中濃度が上昇する場合 があるので、異常が認められた場合には適切な処置 を行うこと。
	6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、投 与を避けることが望ましい。[妊娠中の投与に関す る安全性は確立していない。また、本剤の動物試験 （ラット、ウサギ）で催奇形性は認められていな いが、ロラタジンを投与したラットの試験でデス ロラタジンの胎児への移行が報告されている。] (2) 授乳中の婦人には、投与を避けることが望まし い。やむを得ず投与する場合は、授乳を避けさせ ること。[ロラタジンの臨床試験で、デスロラタジンの ヒト母乳中への移行が報告されている。]	6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、 投与を避けることが望ましい。[妊娠中の投与に 関する安全性は確立していない。また、動物試 験（ラット、ウサギ）で催奇形性は認められな いが、ラットで胎児への移行が報告されてい る。] (2) 授乳中の婦人には、投与を避けることが望まし い。やむを得ず投与する場合は、授乳を避けさ せること。[ヒト母乳中への移行が報告されてい る。【薬物動態】の項参照]					5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、 治療上の有益性が危険性を上回ると判断される 場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関す る安全性は確立していない。] (2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせ ることが報告されている。]
	7. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は12歳未満の小 児に対する安全性は確立していない。[国内での使用経 験がない。]	7. 小児等への投与 (1) 3歳以上7歳未満の小児に対しては、ロラタジン ドライシロップ1%を投与すること。 (2) 低出生体重児、新生児、乳児又は3歳未満の幼児 に対する安全性は確立していない。[使用経験が ない。]					6. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児に対する安全性 は確立していない。[使用経験が少ない。]
	8. 臨床検査結果に及ぼす影響	8. 臨床検査結果に及ぼす影響					7. 臨床検査結果に及ぼす影響

1.7 同種同効品一覧表

デスロラタジン 錠剤
1.7 同種同効品一覧表

表 1.7:1 同種同効品一覧（当該薬剤、その他）（続き）

一般的名称	デスロラタジン	ロラタジン	フェキソフェナジン塩酸塩
	本剤は、アレルゲン皮内反応を抑制するため、アレルゲン皮内反応検査を実施する3～5日前より本剤の投与を中止すること。	本剤は、アレルゲン皮内反応を抑制するため、アレルゲン皮内反応検査を実施する3～5日前より本剤の投与を中止すること。	本剤は、アレルゲン皮内反応を抑制するため、アレルゲン皮内反応検査を実施する3～5日前から本剤の投与を中止すること。
	9. 過量投与 過量投与が起きた場合は、一般的な薬物除去法により、本剤を除去する。また、必要に応じて対症療法を行う。なお、本剤は血液透析によって除去されない。	9. 過量投与 徴候、症状：海外において、過量投与（40mg から180mg）により眠気、頻脈、頭痛が報告されている。 処 置：一般的な薬物除去法（胃洗浄、活性炭投与等）により、本剤を除去する。また、必要に応じて対症療法を行う。なお、本剤は血液透析によって除去できない。	8. 過量投与 過量投与に関する報告は限られており、外国での過量服用症例報告には用量が不明な症例が多いが、最も高用量を服用した2例（1800～3600mg）では、症状はないかあるいはめまい、眠気及び口渇が報告されている。 過量投与例においては、吸収されずに残っている薬物を通常の方法で除去すること及び、その後の処置は対症的、補助的療法を検討すること。なお、本剤は血液透析によって除去できない。
	10. 適用上の注意 薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。[PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]	10. 適用上の注意 (1) 錠10mg 薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。[PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。] (2) レディタブ錠10mg 1) 薬剤交付時：以下の点について指導すること。 a. ブリスターシートから取り出して服用すること。[PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。] b. 吸湿性を有するため、使用直前にブリスターシートから取り出すこと。 c. ブリスターシートからの取り出しは、裏のシートを剥がした後、爪を立てずに指の腹で押し出すこと。欠けや割れが生じた場合は全量服用すること。レディタブ錠は錠剤と比べて性質上柔らかく、割れることがあるので、シートを剥がさずに押し出さないこと。	9. 適用上の注意 (1) アレグラ錠30mg、錠60mg 薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。[PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。] (2) アレグラ OD 錠60mg 1) 薬剤交付時：以下の点について、指導すること。 a. ブリスターシートから取り出して服用すること。[PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。] b. ブリスターシートからの取り出しは、裏面のシートを完全に剥がした後、錠剤を取り出すこと。OD 錠は錠剤と比べて性質上柔らかく、割れることがあるので、裏面のシートを剥がさずに押し出さないこと。 c. 欠けや割れが生じた場合は全量服用すること。 d. 吸湿性を有するため、服用直前にブリスター

1.7 同種同効品一覧表

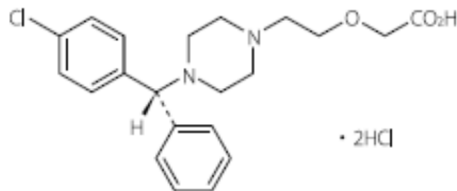
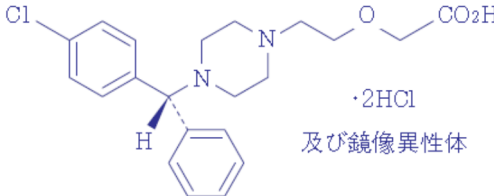
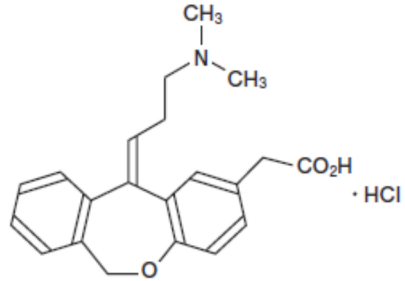
デスロラタジン 錠剤
1.7 同種同効品一覧表

表 1.7:1 同種同効品一覧（当該薬剤、その他）（続き）

一般的名称	デスロラタジン	ロラタジン	フェキソフェナジン塩酸塩
		2) 服用時：舌の上で瞬時に崩壊するので、唾液のみ（水なし）で服用可能である。ただし、寝たままの状態では水なしで服用しないこと。	シートから取り出すこと。 2) 服用時： a. 本剤は舌の上のにせ唾液を浸潤させ、崩壊後唾液のみで服用可能である。また、水で服用することもできる。 b. 本剤は寝たままの状態では、水なしで服用しないこと。
添付文書の作成年月	-	平成27年11月改訂（第15版）	平成25年5月改訂（第16版）
備考	申請薬剤	-	-

デスロラタジン 錠剤
1.7 同種同効品一覧表

表 1.7:2 同種同効品一覧（その他）

一般的名称	レボセチリジン塩酸塩	セチリジン塩酸塩	オロパタジン塩酸塩
販売名	ザイザル®錠5mg	ジルテック®錠5、ジルテック®錠10	アレロック®錠2.5、アレロック®錠5
会社名	グラクソ・スミスクライン株式会社	ユーシービージャパン株式会社、第一三共株式会社	協和発酵キリン株式会社
承認年月日	2010年10月27日	1998年6月30日	2000年12月22日
再評価年月日	-	-	-
再審査年月日	-	2008年10月3日	2009年12月21日（成人）、2015 年9 月17 日（7 歳以上の小児）
規制区分	処方箋医薬品	-	-
化学構造式			
剤型・含量	両面に割線入りのフィルムコーティング錠、1錠中にレボセチリジン塩酸塩として5mg 含有	フィルムコート錠、1錠中日本薬局方セチリジン塩酸塩として5mg 又は10mg 含有	アレロック錠2.5：フィルムコーティング錠、アレロック錠5：割線入りのフィルムコーティング錠、1錠中日局オロパタジン塩酸塩として2.5mg 又は5mg 含有
効能・効果	〔成人〕 アレルギー性鼻炎 蕁麻疹、湿疹・皮膚炎、痒疹、皮膚そう痒症 〔小児〕 アレルギー性鼻炎 蕁麻疹、皮膚疾患（湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症）に伴うそう痒	〔成人〕 アレルギー性鼻炎 蕁麻疹、湿疹・皮膚炎、痒疹、皮膚そう痒症 〔小児〕 アレルギー性鼻炎 蕁麻疹、皮膚疾患（湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症）に伴うそう痒	成人：アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、皮膚疾患に伴う痒疹（湿疹・皮膚炎、痒疹、皮膚掻痒症、尋常性乾癬、多形滲出性紅斑） 小児：アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、皮膚疾患（湿疹・皮膚炎、皮膚掻痒症）に伴う痒疹

1.7 同種同効品一覧表

デスロラタジン 錠剤
1.7 同種同効品一覧表

表 1.7:2 同種同効品一覧（その他）（続き）

一般的名称	レボセチリジン塩酸塩				セチリジン塩酸塩				オロパタジン塩酸塩																																	
用法・用量	[成人] 通常、成人にはレボセチリジン塩酸塩として1回5mgを1日1回、就寝前に経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、最高投与量は1日10mgとする。 [小児] 通常、7歳以上15歳未満の小児にはレボセチリジン塩酸塩として1回2.5mgを1日2回、朝食後及び就寝前に経口投与する。				[10mg 錠] 通常、成人にはセチリジン塩酸塩として1回10mgを1日1回、就寝前に経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減するが、最高投与量は1日20mgとする。 [5mg 錠] [成人] 通常、成人にはセチリジン塩酸塩として1回10mgを1日1回、就寝前に経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減するが、最高投与量は1日20mgとする。 [小児] 通常、7歳以上15歳未満の小児にはセチリジン塩酸塩として1回5mgを1日2回、朝食後及び就寝前に経口投与する。				成人：通常、成人には1回オロパタジン塩酸塩として5mgを朝及び就寝前の1日2回経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減する。 小児：通常、7歳以上の小児には1回オロパタジン塩酸塩として5mgを朝及び就寝前の1日2回経口投与する。																																	
用法・用量に関連する使用上の注意	腎障害患者では、血中濃度半減期の延長が認められ、血中濃度が増大するため、クレアチニンクリアランスに応じて、下表のとおり投与量の調節が必要である（「薬物動態」の項参照）。 なお、クレアチニンクリアランスが10mL/min 未満の患者への投与は禁忌である。 成人患者の腎機能に対応する用法・用量の目安 （外国人データ） <table><tr><td></td><td colspan="4">クレアチニンクリアランス（mL/min）</td></tr><tr><td></td><td>≥80</td><td>50～79</td><td>30～49</td><td>10～29</td></tr><tr><td>推奨用量</td><td>5mgを1日に1回</td><td>2.5mgを1日に1回</td><td>2.5mgを2日に1回</td><td>2.5mgを週に2回（3～4日に1回）</td></tr></table> 腎障害を有する小児患者では、各患者の腎クリアランスと体重を考慮して、個別に用量を調整すること。					クレアチニンクリアランス（mL/min）					≥80	50～79	30～49	10～29	推奨用量	5mgを1日に1回	2.5mgを1日に1回	2.5mgを2日に1回	2.5mgを週に2回（3～4日に1回）	腎障害患者では、血中濃度半減期の延長が認められ、血中濃度が増大するため、クレアチニンクリアランスに応じて、下表のとおり投与量の調節が必要である（「薬物動態」の項参照）。 なお、クレアチニンクリアランスが10mL/min 未満の患者への投与は禁忌である。 成人患者の腎機能に対応する用法・用量の目安 （外国人データ） <table><tr><td></td><td colspan="4">クレアチニンクリアランス（mL/min）</td></tr><tr><td></td><td>≥80</td><td>50～79</td><td>30～49</td><td>10～29</td></tr><tr><td>推奨用量</td><td>10mgを1日に1回</td><td>10mgを1日に1回</td><td>5mgを1日に1回</td><td>5mgを2日に1回</td></tr></table> 腎障害を有する小児患者では、各患者の腎クリアランスと体重を考慮して、個別に用量を調整すること。					クレアチニンクリアランス（mL/min）					≥80	50～79	30～49	10～29	推奨用量	10mgを1日に1回	10mgを1日に1回	5mgを1日に1回	5mgを2日に1回	-			
	クレアチニンクリアランス（mL/min）																																									
	≥80	50～79	30～49	10～29																																						
推奨用量	5mgを1日に1回	2.5mgを1日に1回	2.5mgを2日に1回	2.5mgを週に2回（3～4日に1回）																																						
	クレアチニンクリアランス（mL/min）																																									
	≥80	50～79	30～49	10～29																																						
推奨用量	10mgを1日に1回	10mgを1日に1回	5mgを1日に1回	5mgを2日に1回																																						
禁忌	(1) 本剤の成分又はピペラジン誘導体（セチリジン、ヒドロキシジンを含む）に対し過敏症の既往歴のある患者 (2) 重度の腎障害（クレアチニンクリアランス				(1) 本剤の成分又はピペラジン誘導体（レボセチリジン、ヒドロキシジンを含む）に対し過敏症の既往歴のある患者 (2) 重度の腎障害（クレアチニンクリアランス				本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者																																	

1.7 同種同効品一覧表

デスロラタジン 錠剤
1.7 同種同効品一覧表

表 1.7:2 同種同効品一覧（その他）（続き）

一般的名称	レボセチリジン塩酸塩	セチリジン塩酸塩	オロパタジン塩酸塩																		
	10mL/min 未満）のある患者〔高い血中濃度が持続するおそれがある。〕	10mL/min 未満）のある患者〔高い血中濃度が持続するおそれがある。〕																			
使用上の注意	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 腎障害のある患者〔高い血中濃度が持続するおそれがある。〕（「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「薬物動態」の項参照） (2) 肝障害のある患者〔高い血中濃度が持続するおそれがある。〕 (3) 高齢者〔高い血中濃度が持続するおそれがある。〕（「高齢者への投与」及び「薬物動態」の項参照） (4) てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者〔痙攣を発現するおそれがある。〕	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 腎障害のある患者〔高い血中濃度が持続するおそれがある。〕（「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「薬物動態」の項参照） (2) 肝障害のある患者〔高い血中濃度が持続するおそれがある。〕（「薬物動態」の項参照） (3) 高齢者〔高い血中濃度が持続するおそれがある。〕（「高齢者への投与」及び「薬物動態」の項参照） (4) てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者〔痙攣を発現するおそれがある。〕	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 腎機能低下患者〔高い血中濃度が持続するおそれがある。〕（「薬物動態」の項参照） (2) 高齢者〔「高齢者への投与」、「薬物動態」の項参照） (3) 肝機能障害のある患者〔肝機能障害が悪化するおそれがある。〕																		
	2. 重要な基本的注意 (1) 眠気を催すことがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作には従事させないよう十分注意すること。 (2) 本剤を季節性の患者に投与する場合は、好発季節を考えて、その直前から投与を開始し、好発季節終了時まで続けることが望ましい。 (3) 本剤の使用により効果が認められない場合には、漫然と長期にわたり投与しないように注意すること。	2. 重要な基本的注意 (1) 眠気を催すことがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作には従事させないよう十分注意すること。 (2) 本剤を季節性の患者に投与する場合は、好発季節を考えて、その直前から投与を開始し、好発季節終了時まで続けることが望ましい。 (3) 本剤の使用により効果が認められない場合には、漫然と長期にわたり投与しないように注意すること。	2. 重要な基本的注意 (1) 眠気を催すことがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作には従事させないよう十分注意すること。 (2) 長期ステロイド療法を受けている患者で、本剤投与によりステロイド減量を図る場合には十分な管理下で徐々に行うこと。 (3) 本剤を季節性の患者に投与する場合は、好発季節を考えて、その直前から投与を開始し、好発季節終了時まで続けることが望ましい。 (4) 本剤の使用により効果が認められない場合には、漫然と長期にわたり投与しないように注意すること。																		
	3. 相互作用 併用注意（併用に注意すること）		3. 相互作用 併用注意（併用に注意すること）																		
	<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>テオフィリン</td><td>セチリジン^{注1)}塩酸塩との併用により、テオフィリンの薬物動態に変化はないが、セチリジン^{注1)}塩酸塩の曝露量の増加が報告されている。</td><td>機序は明らかではないが、セチリジン^{注1)}塩酸塩のクリアランスが16%減少する。</td></tr><tr><td>リトナビル</td><td>セチリジン^{注1)}塩酸塩との併用により、リトナビルの曝露量の増加（40%）及びリ</td><td>リトナビルにより本剤の腎排泄</td></tr></table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	テオフィリン	セチリジン ^{注1)} 塩酸塩との併用により、テオフィリンの薬物動態に変化はないが、セチリジン ^{注1)} 塩酸塩の曝露量の増加が報告されている。	機序は明らかではないが、セチリジン ^{注1)} 塩酸塩のクリアランスが16%減少する。	リトナビル	セチリジン ^{注1)} 塩酸塩との併用により、リトナビルの曝露量の増加（40%）及びリ	リトナビルにより本剤の腎排泄	<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>テオフィリン</td><td>併用により、テオフィリンの薬物動態に変化はないが、本剤の曝露量の増加が報告されている。</td><td>機序は明らかではないが、本剤のクリアランスが16%減少する。</td></tr><tr><td>リトナビル</td><td>併用により、本剤の曝露量の増加（40%）及びリ</td><td>リトナビルにより本剤の腎排泄</td></tr></table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	テオフィリン	併用により、テオフィリンの薬物動態に変化はないが、本剤の曝露量の増加が報告されている。	機序は明らかではないが、本剤のクリアランスが16%減少する。	リトナビル	併用により、本剤の曝露量の増加（40%）及びリ	リトナビルにより本剤の腎排泄	
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																			
テオフィリン	セチリジン ^{注1)} 塩酸塩との併用により、テオフィリンの薬物動態に変化はないが、セチリジン ^{注1)} 塩酸塩の曝露量の増加が報告されている。	機序は明らかではないが、セチリジン ^{注1)} 塩酸塩のクリアランスが16%減少する。																			
リトナビル	セチリジン ^{注1)} 塩酸塩との併用により、リトナビルの曝露量の増加（40%）及びリ	リトナビルにより本剤の腎排泄																			
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																			
テオフィリン	併用により、テオフィリンの薬物動態に変化はないが、本剤の曝露量の増加が報告されている。	機序は明らかではないが、本剤のクリアランスが16%減少する。																			
リトナビル	併用により、本剤の曝露量の増加（40%）及びリ	リトナビルにより本剤の腎排泄																			

1.7 同種同効品一覧表

デスロラタジン 錠剤
1.7 同種同効品一覧表

表 1.7:2 同種同効品一覧（その他）（続き）

一般的名称	レボセチリジン塩酸塩			セチリジン塩酸塩			オロパタジン塩酸塩	
	ル	併用により、セチリジン ^{注1)} 塩酸塩の曝露量の増加（40%）及びリトナビルの曝露量のわずかな変化（-11%）が報告されている。	よりセチリジン ^{注1)} 塩酸塩の腎排泄が阻害される可能性が考えられる。		トナビルの曝露量のわずかな変化（-11%）が報告されている。	が阻害される可能性が考えられる。		
	中枢神経抑制剤 アルコール	中枢神経系に影響を与える可能性があるため、中枢神経抑制剤あるいはアルコールと併用する際は注意すること。	中枢神経抑制作用が増強される可能性がある。	中枢神経抑制剤 アルコール	中枢神経系に影響を与える可能性があるため、中枢神経抑制剤あるいはアルコールと併用する際は注意すること。	中枢神経抑制作用が増強される可能性がある。		
	ビルシカイニド塩酸塩水和物	セチリジン ^{注1)} 塩酸塩との併用により、両剤の血中濃度が上昇し、ビルシカイニド塩酸塩水和物の副作用が発現したとの報告がある。	機序は明らかではない。	ビルシカイニド塩酸塩水和物	併用により両剤の血中濃度が上昇し、ビルシカイニド塩酸塩水和物の副作用が発現したとの報告がある。	機序は明らかではない。		
^{注1)} ラセミ体であるセチリジンの R-エナンチオマーがレボセチリジンである。								
4. 副作用 レボセチリジンは、ラセミ体であるセチリジンの R-エナンチオマーである。国内において、レボセチリジン塩酸塩の有効性、安全性を検証する臨床試験は行われていない。 ＜レボセチリジン塩酸塩の海外における試験＞ 〔成人〕 アレルギー性鼻炎及び慢性蕁麻疹を対象とした9つの海外臨床試験において、レボセチリジン塩酸塩5mgを投与した総調査症例1292例中207例（16.0%）に副作用が報告された。その主なものは、傾眠67例（5.2%）、頭痛42例（3.3%）、疲労39例（3.0%）であった。（承認時） ＜セチリジン塩酸塩の国内における試験及び調査＞ 〔成人〕				4. 副作用 〔成人〕 承認時までの成人を対象とした調査1,396例中189例（13.5%）に副作用又は臨床検査値の異常変動が認められた。副作用は1,396例中140例（10.0%）にみられ、主なものは眠気84例（6.0%）、倦怠感12例（0.9%）、口渇9例（0.6%）、嘔気7例（0.5%）であった。また、主な臨床検査値の異常変動は AST（GOT）上昇1.4%（17/1,182例）、ALT（GPT）上昇1.5%（18/1,181例）、好酸球増多0.8%（9/1,114例）、総ビリルビン上昇0.5%（6/1,133例）であった。 成人を対象とした市販後の使用成績調査5,759例（小児163例を含む）中207例（3.6%）に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は眠気149件（2.6%）、倦怠感9件（0.2%）、口渇9件（0.2%）、浮動			3. 副作用 〔成人〕 承認時及び使用成績調査・特別調査（長期使用調査）において9,620例中、副作用及び臨床検査値異常の発現例は1,056例（発現率11.0%）で、1,402件であった。主な副作用は眠気674件（7.0%）、ALT（GPT）上昇68件（0.7%）、倦怠感53件（0.6%）、AST（GOT）上昇46件（0.5%）、口渇36件（0.4%）等であった。（再審査終了時） 〔小児〕 アレロック錠（普通錠）の国内臨床試験及び特定使用成績調査（普通錠及び OD 錠）において3451例中、副作用及び臨床検査値異常の発現例は193例（発現率5.6%）で、211件であった。主な副作用は眠気142件（4.1%）、ALT（GPT）上昇18	

1.7 同種同効品一覧表

デスロラタジン 錠剤
1.7 同種同効品一覧表

表 1.7:2 同種同効品一覧（その他）（続き）

一般的名称	レボセチリジン塩酸塩	セチリジン塩酸塩	オロパタジン塩酸塩			
	セチリジン塩酸塩の承認時までの成人を対象とした調査1396例中189例（13.5%）に副作用又は臨床検査値の異常変動が認められた。副作用は1396例中140例（10.0%）にみられ、主なものは眠気84例（6.0%）、倦怠感12例（0.9%）、口渇9例（0.6%）、嘔気7例（0.5%）であった。 また、主な臨床検査値の異常変動は AST（GOT）上昇1.4%（17/1182例）、ALT（GPT）上昇1.5%（18/1181例）、好酸球増多0.8%（9/1114例）、総ビリルビン上昇0.5%（6/1133例）であった。 成人を対象とした市販後の使用成績調査5759例（小児163例を含む）中207例（3.6%）に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は眠気149件（2.6%）、倦怠感9件（0.2%）、口渇9件（0.2%）、浮動性めまい8件（0.1%）、頭痛6件（0.1%）等であった。（セチリジン塩酸塩の再審査終了時） [小児] セチリジン塩酸塩ドライシロップの承認時までの小児を対象とした臨床試験602例中25例（4.2%）に臨床検査値異常変動を含む副作用が認められた。主なものは ALT（GPT）上昇8例（1.3%）、眠気6例（1.0%）であった。	性めまい8件（0.1%）、頭痛6件（0.1%）等であった。（再審査終了時） [小児] ジルテックドライシロップの承認時までの小児を対象とした臨床試験602例中25例（4.2%）に臨床検査値異常変動を含む副作用が認められた。主なものは ALT（GPT）上昇8例（1.3%）、眠気6例（1.0%）であった。	件（0.5%）、AST（GOT）上昇8件（0.2%）、白血球増多7件（0.2%）、嘔気4件（0.1%）等であった。（再審査終了時）			
	(1) 重大な副作用 1) ショック、アナフィラキシー様症状（頻度不明 ^{注2)} ） ショック、アナフィラキシー様症状（呼吸困難、血圧低下、蕁麻疹、発赤等）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 2) 痙攣（0.1%未満） 異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。 3) 肝機能障害、黄疸（頻度不明 ^{注2)} ） AST（GOT）、ALT（GPT）、γ-GTP、LDH、Al-Pの上昇等の肝機能障害（初期症状：全身倦怠感、食欲不振、発熱、嘔気等）、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 4) 血小板減少（頻度不明 ^{注2)} ） 血小板減少があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。	1) 重大な副作用 1) ショック、アナフィラキシー様症状（頻度不明 ^{注2)} ） ショック、アナフィラキシー様症状（呼吸困難、血圧低下、蕁麻疹、発赤等）があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 2) 痙攣（0.1%未満） 異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。 3) 肝機能障害、黄疸（頻度不明 ^{注2)} ） AST（GOT）、ALT（GPT）、γ-GTP、LDH、Al-Pの上昇等の肝機能障害（初期症状：全身倦怠感、食欲不振、発熱、嘔気等）、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 4) 血小板減少（頻度不明 ^{注2)} ） 血小板減少があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。	1) 重大な副作用 劇症肝炎、肝機能障害、黄疸（頻度不明）：劇症肝炎、AST（GOT）、ALT（GPT）、γ-GTP、LDH、Al-Pの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 2) その他の副作用 下記のような副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量・休薬等の適切な処置を行うこと。			
			5%以上	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明
			過敏症 ^{注2)}	紅斑等の発疹、浮腫（顔面・四肢等）	痒痒、呼吸困難	
			精神神経系	眠気	倦怠感、口渇、頭痛・頭重感、しびれ感	集中力低下、不随意運動（顔面・四肢等）
			消化器		腹部不快感、腹痛、嘔気、下痢	便秘、口内炎・口角炎・舌痛、胸やけ、食欲亢進
			肝臓		肝機能異常 [AST（GOT）、ALT（GPT）、γ-GTP、LDH、Al-P、総ビリルビン上昇]	
			血液		白血球増多、	白血球減少、

1.7 同種同効品一覧表

表 1.7:2 同種同効品一覧（その他）（続き）

一般的名称	レボセチリジン塩酸塩				セチリジン塩酸塩				オロパタジン塩酸塩							
欲不振、発熱、嘔気等)、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 4) 血小板減少（頻度不明^{注2)}）：血小板減少があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 ^{注2)} 海外でのレボセチリジン塩酸塩の自発報告のみで認められている副作用については頻度不明とした。 (2) その他の副作用 次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。なお、副作用発現頻度についてはセチリジン塩酸塩の発現状況に基づき記載した。		0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明		副作用発現頻度					好酸球増多、リンパ球減少	血小板減少				
	精神神経系	眠気、倦怠感	頭痛、頭重感、ふらふら感、しびれ感、めまい、浮遊感	不眠、振戦、抑うつ、激越、攻撃性、傾眠、疲労、無力症、睡眠障害、錯感覚、幻覚、自殺念慮、失神、健忘 ^{注3)} 、不随意運動 ^{注3)} 、意識消失 ^{注3)}	消化器	口渇、嘔気、食欲不振	胃不快感、下痢、消化不良、腹痛、腹部不快感、胃痛、口唇炎、便秘、口唇乾燥感、嘔吐、味覚異常、口内炎	腹部膨満感、食欲亢進	循環器		動悸、血圧上昇、不整脈（房室ブロック、期外収縮、頻脈、発作性上室性頻拍、心房細動）		腎臓・泌尿器	尿潜血	BUN 上昇、尿蛋白陽性、血中クレアチニン上昇、頻尿、排尿困難	
					血液	好酸球増多	好中球減少、リンパ球増多、白血球増多、白血球減少、単球増多、血小板増加、血小板減少		その他	血清コレステロール上昇	尿糖陽性、胸部不快感、味覚異常、体重増加、ほてり	月経異常、筋肉痛、関節痛	循環器		動悸、血圧上昇	
	消化器	口渇、嘔気、食欲不振	胃不快感、下痢、消化不良、腹痛、腹部不快感、胃痛、口唇炎、便秘、口唇乾燥感、嘔吐、味覚異常、口内炎		過敏症		発疹、蕁麻疹、浮腫、かぶれ、そう痒感、血管浮腫	多形紅斑	^{注)} このような症状があらわれた場合には、投与を中止すること。							
					眼		結膜充血、霧視	眼球回転発								

1.7 同種同効品一覧表

デスロラタジン 錠剤
1.7 同種同効品一覧表

表 1.7:2 同種同効品一覧（その他）（続き）

一般的名称	レボセチリジン塩酸塩				セチリジン塩酸塩				オロパタジン塩酸塩			
	循環器		動悸、血圧上昇、不整脈（房室ブロック ^{注3)} 、期外収縮、頻脈、発作性上室性頻拍 ^{注3)} 、心房細動		肝臓	ALT（GPT）上昇、AST（GOT）上昇、総ビリルビン上昇	Al-P 上昇	作				
	血液	好酸球増多 ^{注3)}	好中球減少、リンパ球増多 ^{注3)} 、白血球増多、白血球減少、単球増多 ^{注3)} 、血小板増加 ^{注3)} 、血小板減少 ^{注3)}		腎臓・泌尿器		尿蛋白、BUN 上昇、尿糖、ウロビリノーゲンの異常、頻尿、血尿	排尿困難、遺尿、尿閉				
	過敏症		発疹、蕁麻疹、浮腫、かぶれ、そう痒感、血管浮腫	多形紅斑、薬疹	その他		耳鳴、月経異常、胸痛、ほてり、息苦しさ	関節痛、手足のこわばり、嗅覚異常、鼻出血、脱毛、咳嗽、体重増加、筋肉痛				
	眼		結膜充血、霧視	視覚障害、眼球回転発作 ^{注3)}	^{注)} 市販後の自発報告等又は外国での報告のため頻度不明。							
	肝臓	ALT（GPT）上昇、AST（GOT）上昇、総ビリルビン上昇	Al-P 上昇									
	腎臓・泌尿器		尿蛋白 ^{注3)} 、BUN 上昇、尿糖 ^{注3)} 、ウロビリノーゲンの異常 ^{注3)} 、頻尿、血尿 ^{注3)}	排尿困難、尿閉、遺尿 ^{注3)}								
	その他		耳鳴、月経異常、胸痛、ほてり、	関節痛、手足のこわばり、嗅覚								

1.7 同種同効品一覧表

デスロラタジン 錠剤
1.7 同種同効品一覧表

表 1.7:2 同種同効品一覧（その他）（続き）

一般的名称	レボセチリジン塩酸塩				セチリジン塩酸塩	オロパタジン塩酸塩
			息苦しさ	異常、鼻出血、脱毛、咳嗽、体重増加、筋肉痛、呼吸困難		
	注3) セチリジン塩酸塩でのみ認められている副作用。					
	5. 高齢者への投与 本剤は、主として腎臓から排泄されるが、高齢者では腎機能が低下していることが多く、高い血中濃度が持続するおそれがあるので、低用量（例えば2.5mg）から投与を開始するなど慎重に投与すること。異常が認められた場合は減量又は休薬するなど適切な処置を行うこと（「薬物動態」の項参照）。				5. 高齢者への投与 本剤は、主として腎臓から排泄される（「薬物動態」の項参照）が、高齢者では腎機能が低下していることが多く、高い血中濃度が持続するおそれがあるので、低用量（例えば5mg）から投与を開始するなど慎重に投与し、異常が認められた場合は減量又は休薬するなど適切な処置を行うこと。	4. 高齢者への投与 高齢者では生理機能が低下していることが多く、副作用が発現しやすいので、低用量から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。
	6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[動物実験（ラット）で胎盤を通過することが報告されている。] (2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。[セチリジン注1) 塩酸塩において、ヒト乳汁中へ移行することが報告されている。] 注1) ラセミ体であるセチリジンの R-エナンチオマーがレボセチリジンである。				6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[動物実験（ラット）で胎盤を通過することが報告されている。] (2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。[ヒト乳汁中へ移行することが報告されている。]	5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。] 2) 授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。[動物実験（ラット）で乳汁中への移行及び出生児の体重増加抑制が報告されている。]
	7. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児又は7歳未満の小児に対する安全性は確立していない（国内における使用経験はない）。				7. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児又は2歳未満の幼児に対する安全性は確立していない（国内における使用経験が少ない）。	6. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。
	8. 臨床検査結果に及ぼす影響 本剤は、アレルギー皮内反応を抑制するため、アレルギー皮内反応検査を実施する3～5日前より本剤の投与を中止することが望ましい。				8. 臨床検査結果に及ぼす影響 本剤は、アレルギー皮内反応を抑制するため、アレルギー皮内反応検査を実施する3～5日前より本剤の投与を中止することが望ましい。	7. 臨床検査結果に及ぼす影響 本剤の投与は、アレルギー皮内反応を抑制し、アレルギーの確認に支障を来すので、アレルギー皮内反応検査を実施する前は本剤を投与しないこと。
	9. 過量投与 徴候、症状：本剤の過量投与により傾眠傾向があらわれることがある。 処置：必要に応じ対症療法を行うこと。本剤の特異的な解毒剤はなく、また本剤は透析で除去されない。				9. 過量投与 徴候、症状：本剤の過量投与により錯乱、散瞳、落ち着きのなさ、鎮静、傾眠、昏迷、尿閉があらわれることがある。 処置：必要に応じ対症療法を行うこと。本剤の特異的	-

1.7 同種同効品一覧表

デスロラタジン 錠剤
1.7 同種同効品一覧表

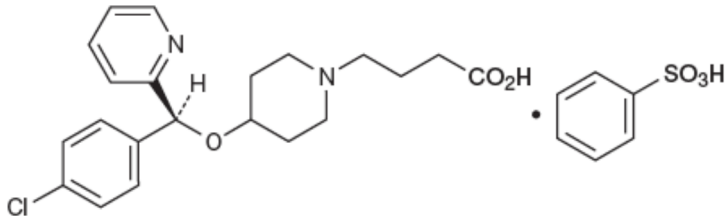
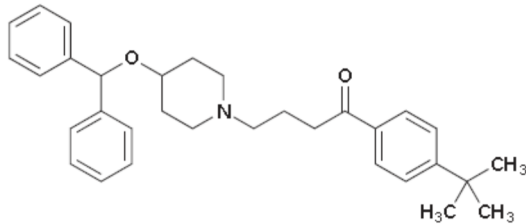
表 1.7:2 同種同効品一覧（その他）（続き）

一般的名称	レボセチリジン塩酸塩	セチリジン塩酸塩	オロパタジン塩酸塩
	10. 適用上の注意 薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。[PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]	な解毒剤はなく、また本剤は透析で除去されない。 10. 適用上の注意 薬剤交付時 PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。（PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。）	8. 適用上の注意 1) 薬剤交付時 PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。[PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。] 2) 薬剤分割時 分割したときは遮光下に保存すること。
	-	-	9. その他の注意 因果関係は明らかではないが、本剤投与中に心筋梗塞の発症がみられた症例が報告されている。
添付文書の 作成年月	平成27年2月改訂（第5版）	平成25年6月改訂（第23版、「処方せん医薬品」指定の解除）	平成27年11月改訂（再審査結果）（第18版）
備考	-	-	-

1.7 同種同効品一覧表

デスロラタジン 錠剤
1.7 同種同効品一覧表

表 1.7:3 同種同効品一覧（その他）

一般的名称	ベポタスチンベシル酸塩	エバスタチン
販売名	タリオン [®] 錠5mg、タリオン [®] 錠10mg	エバステル [®] 錠5mg、エバステル [®] 錠10mg、エバステル [®] OD 錠5mg、エバステル [®] OD 錠10mg
会社名	宇部興産株式会社、田辺三菱製薬株式会社	大日本住友製薬株式会社、Meiji Seika ファルマ株式会社
承認年月日	旧販売名：2000年7月3日、 販売名変更に伴う再承認：2008年3月28日	エバステル [®] 錠5mg、エバステル [®] 錠10mg：1996年4月16日 エバステル [®] OD 錠5mg、エバステル [®] OD 錠10mg：2005年2月23日
再評価年月日	-	-
再審査年月日	2010年6月29日	2005年3月17日
規制区分	処方箋医薬品	-
化学構造式		
剤型・含量	タリオン錠5mg：フィルムコーティング錠、タリオン錠10mg：割線入りのフィルムコーティング錠、1錠中日局ベポタスチンベシル酸塩として5mg 又は10mg 含有	エバステル錠5mg：フィルムコート錠、エバステル錠10mg：割線入りのフィルムコート錠 エバステル OD 錠5mg：素錠（口腔内崩壊錠）、エバステル OD 錠10mg：割線入り素錠（口腔内崩壊錠） 1錠中エバスタチンとして5mg 又は10mg 含有
効能・効果	＜成人＞ アレルギー性鼻炎 蕁麻疹、皮膚疾患に伴う瘙痒（湿疹・皮膚炎、痒疹、皮膚掻痒症） ＜小児＞ アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、皮膚疾患（湿疹・皮膚炎、皮膚掻痒症）に伴う瘙痒	蕁麻疹 湿疹・皮膚炎、痒疹、皮膚掻痒症 アレルギー性鼻炎

1.7 同種同効品一覧表

デスロラタジン 錠剤
1.7 同種同効品一覧表

表 1.7:3 同種同効品一覧（その他）（続き）

一般的名称	ベポタスチンベシル酸塩	エバスチン												
用法・用量	<成人> 通常、成人にはベポタスチンベシル酸塩として1回10mgを1日2回経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減する。 <小児> 通常、7歳以上の小児にはベポタスチンベシル酸塩として1回10mgを1日2回経口投与する。		通常、成人には、エバスチンとして1回5～10mgを1日1回経口投与する。 なお、年齢・症状により適宜増減する。											
用法・用量に関連する 使用上の注意	-		-											
禁忌	本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者		本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者											
使用上の注意	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） 腎機能障害のある患者〔本剤の血中濃度を上昇させることがある。また、高い血中濃度が持続するおそれがあるので、低用量（例えば1回量5mg）から投与するなど慎重に投与し、異常が認められた場合は減量、休薬するなど適切な処置を行う。〕		1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） 肝障害又はその既往歴のある患者〔肝機能異常があらわれるおそれがある。〕											
	2. 重要な基本的注意 1) 眠気を催すことがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。〔「臨床成績」の項2参照〕 2) 長期ステロイド療法を受けている患者で、本剤投与によりステロイドの減量を図る場合には十分な管理下で徐々に行うこと。 3) 本剤を季節性の患者に投与する場合は、好発季節を考慮して、その直前から投与を開始し、好発季節終了時まで続けることが望ましい。 4) 本剤の使用により効果が認められない場合には、漫然と長期にわたり投与しないように注意すること。		2. 重要な基本的注意 (1) 眠気を催すことがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転など危険を伴う機械の操作に注意させること。 (2) 長期ステロイド療法を受けている患者で本剤投与によりステロイドの減量をはかる場合は、十分な管理下で徐々に行うこと。 (3) 本剤を季節性の患者に投与する場合は、好発季節を考慮して、その直前から投与を開始し、好発季節終了時まで続けることが望ましい。 (4) OD錠（口腔内崩壊錠）は口腔内で崩壊するが、口腔粘膜からは吸収されないため、唾液又は水で飲み込むこと。											
	-		3. 相互作用 本剤は、主として代謝酵素 CYP2J2及び CYP3A4で代謝される。〔「薬物動態」の項参照〕 併用注意（併用に注意すること） <table><tr><td>薬剤名</td><td>臨床症状・措置方法</td><td>機序・危険因子</td></tr><tr><td>エリスロマイシン</td><td>本剤の代謝物カレバスチンの血漿中濃度が約2倍に上昇することが報告されている。〔「薬物動態」の項参照〕</td><td rowspan="2">カレバスチンの代謝が抑制されると考えられる。</td></tr><tr><td>イトラコナゾール</td><td>本剤の代謝物カレバスチンの血漿中濃度が上昇することが報告されている。</td></tr><tr><td>リファンピシン</td><td>本剤の代謝物カレバスチンの血漿中濃</td><td>カレバスチンの代</td></tr></table>		薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	エリスロマイシン	本剤の代謝物カレバスチンの血漿中濃度が約2倍に上昇することが報告されている。〔「薬物動態」の項参照〕	カレバスチンの代謝が抑制されると考えられる。	イトラコナゾール	本剤の代謝物カレバスチンの血漿中濃度が上昇することが報告されている。	リファンピシン	本剤の代謝物カレバスチンの血漿中濃
薬剤名	臨床症状・措置方法	機序・危険因子												
エリスロマイシン	本剤の代謝物カレバスチンの血漿中濃度が約2倍に上昇することが報告されている。〔「薬物動態」の項参照〕	カレバスチンの代謝が抑制されると考えられる。												
イトラコナゾール	本剤の代謝物カレバスチンの血漿中濃度が上昇することが報告されている。													
リファンピシン	本剤の代謝物カレバスチンの血漿中濃	カレバスチンの代												

1.7 同種同効品一覧表

デスロラタジン 錠剤
1.7 同種同効品一覧表

表 1.7:3 同種同効品一覧（その他）（続き）

一般的名称	ベボタスチンベシル酸塩			エバスチン																																				
					度が低下することが報告されている。	謝が促進されると考えられる。																																		
3. 副作用 ＜成人＞ 臨床試験（治験）：総症例1,446例中、副作用が報告されたのは137例（9.5%）であり、その主なものは、眠気83件（5.7%）、口渇16件（1.1%）、悪心12件（0.8%）、胃痛7件（0.5%）、下痢7件（0.5%）、胃部不快感6件（0.4%）、倦怠感4件（0.3%）、嘔吐4件（0.3%）等であった。また、臨床検査値異常として本剤との因果関係が疑われたものは、総症例1,225例中64例（5.2%）で、主なものは、ALT（GPT）上昇1,209例中25件（2.1%）、尿潜血1,020例中11件（1.1%）、γ-GTP 上昇1,130例中10件（0.9%）、AST（GOT）上昇1,210例中8件（0.7%）等であった。 使用成績調査（承認時～再審査期間終了時）：総症例4,453例中、副作用が報告されたのは89例（2.0%）であり、その主なものは、眠気59件（1.3%）等であった。 ＜小児＞ 小児特定使用成績調査：小児患者（5歳以上～15歳未満）1,316例中、副作用が報告されたのは14例（1.1%）であり、その主なものは眠気5件（0.4%）、口渇2件（0.2%）、蕁麻疹2件（0.2%）等であった。 臨床試験（治験）：第Ⅲ相試験における小児患者（7歳以上15歳以下）615例中、副作用が報告されたのは14例（2.3%）であった。その主なものは、眠気5件（0.8%）、肝機能検査異常2件（0.3%）、AST（GOT）上昇2件（0.3%）等であった。 副作用が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。				4. 副作用 錠（普通錠）について、承認までの臨床試験1,270例、使用成績調査6,813例及び市販後臨床試験266例の合計8,349例中259例(3.1%)に副作用がみられた。その主なものは、眠気(1.7%)、口渇(0.4%)、倦怠感(0.3%)、胃部不快感(0.2%)等であった。（再審査終了時） (1) 重大な副作用（いずれも0.1%未満） 1) ショック、アナフィラキシー ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、血圧低下、呼吸困難、喉頭浮腫等の症状が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。 2) 肝機能障害、黄疸 AST(GOT)、ALT(GPT)、LDH、γ-GTP、ALP、ビリルビンの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 (2) 類薬による重大な副作用 類薬（テルフェナジン等）で、QT 延長、心室性不整脈（Torsades de pointes を含む）があらわれるとの報告がある。 (3) その他の副作用																																				
	<table><tr><th>頻度</th><th>0.1～5%未満</th><th>0.1%未満</th><th>頻度不明</th></tr><tr><td>種類</td><td></td><td></td><td></td></tr><tr><td>血液</td><td></td><td>白血球数増加、白血球数減少、好酸球増多</td><td></td></tr><tr><td>精神神経系</td><td>眠気、倦怠感</td><td>頭痛、頭重感、めまい</td><td></td></tr><tr><td>消化器</td><td>口渇、悪心、胃痛、胃部不快感、下痢</td><td>口内乾燥、舌炎、嘔吐、腹痛</td><td>便秘</td></tr><tr><td>過敏症</td><td>発疹</td><td>腫脹、蕁麻疹</td><td></td></tr><tr><td>肝臓</td><td>AST（GOT）、ALT（GPT）、γ-GTP の上昇</td><td>LDH、総ビリルビンの上昇</td><td></td></tr><tr><td>腎臓</td><td>尿潜血</td><td>尿蛋白、尿糖、尿ウロビノーゲン</td><td>尿量減少、排尿困難、尿閉</td></tr><tr><td>その他</td><td></td><td>月経異常</td><td>浮腫、動悸、呼吸困難、しび</td></tr></table>	頻度	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明	種類				血液		白血球数増加、白血球数減少、好酸球増多		精神神経系	眠気、倦怠感	頭痛、頭重感、めまい		消化器	口渇、悪心、胃痛、胃部不快感、下痢	口内乾燥、舌炎、嘔吐、腹痛	便秘	過敏症	発疹	腫脹、蕁麻疹		肝臓	AST（GOT）、ALT（GPT）、γ-GTP の上昇	LDH、総ビリルビンの上昇		腎臓	尿潜血	尿蛋白、尿糖、尿ウロビノーゲン	尿量減少、排尿困難、尿閉	その他		月経異常	浮腫、動悸、呼吸困難、しび			
頻度	0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明																																					
種類																																								
血液		白血球数増加、白血球数減少、好酸球増多																																						
精神神経系	眠気、倦怠感	頭痛、頭重感、めまい																																						
消化器	口渇、悪心、胃痛、胃部不快感、下痢	口内乾燥、舌炎、嘔吐、腹痛	便秘																																					
過敏症	発疹	腫脹、蕁麻疹																																						
肝臓	AST（GOT）、ALT（GPT）、γ-GTP の上昇	LDH、総ビリルビンの上昇																																						
腎臓	尿潜血	尿蛋白、尿糖、尿ウロビノーゲン	尿量減少、排尿困難、尿閉																																					
その他		月経異常	浮腫、動悸、呼吸困難、しび																																					
	<table><tr><th>分類</th><th>0.1～2%未満</th><th>0.1%未満</th><th>頻度不明</th></tr><tr><td>過敏症（注）</td><td></td><td>発疹、浮腫、蕁麻疹</td><td></td></tr><tr><td>循環器</td><td></td><td>動悸</td><td>血圧上昇</td></tr><tr><td>精神神経系</td><td>眠気、倦怠感、頭痛、めまい</td><td>しびれ感、不眠</td><td></td></tr><tr><td>消化器</td><td>口渇、胃部不快感</td><td>嘔気・嘔吐、腹痛、鼻・口腔内乾燥、下痢、舌炎</td><td></td></tr><tr><td>肝臓</td><td></td><td>AST(GOT)、ALT(GPT)、LDH、γ-GTP の上昇</td><td>ALP、ビリルビンの上昇</td></tr><tr><td>泌尿器</td><td></td><td></td><td>排尿障害、頻尿</td></tr><tr><td>その他</td><td></td><td>好酸球増多、胸部圧迫感、ほてり、体重増加</td><td>月経異常、脱毛、味覚異常、BUN の上昇、尿糖</td></tr></table>	分類	0.1～2%未満	0.1%未満	頻度不明	過敏症（注）		発疹、浮腫、蕁麻疹		循環器		動悸	血圧上昇	精神神経系	眠気、倦怠感、頭痛、めまい	しびれ感、不眠		消化器	口渇、胃部不快感	嘔気・嘔吐、腹痛、鼻・口腔内乾燥、下痢、舌炎		肝臓		AST(GOT)、ALT(GPT)、LDH、γ-GTP の上昇	ALP、ビリルビンの上昇	泌尿器			排尿障害、頻尿	その他		好酸球増多、胸部圧迫感、ほてり、体重増加	月経異常、脱毛、味覚異常、BUN の上昇、尿糖							
分類	0.1～2%未満	0.1%未満	頻度不明																																					
過敏症（注）		発疹、浮腫、蕁麻疹																																						
循環器		動悸	血圧上昇																																					
精神神経系	眠気、倦怠感、頭痛、めまい	しびれ感、不眠																																						
消化器	口渇、胃部不快感	嘔気・嘔吐、腹痛、鼻・口腔内乾燥、下痢、舌炎																																						
肝臓		AST(GOT)、ALT(GPT)、LDH、γ-GTP の上昇	ALP、ビリルビンの上昇																																					
泌尿器			排尿障害、頻尿																																					
その他		好酸球増多、胸部圧迫感、ほてり、体重増加	月経異常、脱毛、味覚異常、BUN の上昇、尿糖																																					

1.7 同種同効品一覧表

デスロラタジン 錠剤
1.7 同種同効品一覧表

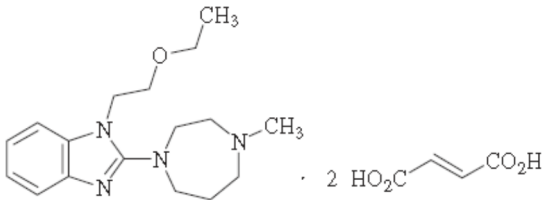
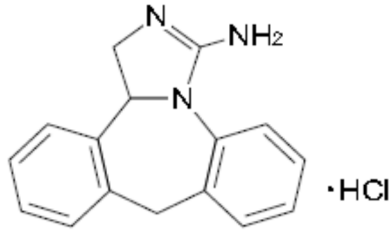
表 1.7:3 同種同効品一覧（その他）（続き）

一般的名称	ベボタスチンベシル酸塩			エバスチン
			れ、味覚異常	注：このような症状があらわれた場合には、投与を中止すること。
	4. 高齢者への投与 本剤は、主として腎臓から排泄されるが、一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いため高い血中濃度が持続するおそれがあるので注意すること。			5. 高齢者への投与 1日1回5mg から投与するなど注意すること。[一般に高齢者では生理機能が低下している。]
	5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立しておらず、また、動物実験で胎児への移行が認められている。] 2) 授乳中の婦人には投与しないことが望ましいが、やむを得ず本剤を投与する場合には授乳を避けさせること。[動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている。]			6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。] (2) 本剤投与中は授乳を避けさせること。[動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている。]
	6. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児又は幼児に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。			7. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児又は幼児に対する安全性は確立していない。[使用経験が少ない。]
	-			8. 臨床検査結果に及ぼす影響 本剤はアレルギー皮内反応を抑制するため、アレルギー皮内反応検査を実施する前は、本剤を投与しないこと。
	7. 適用上の注意 薬剤交付時： PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。[PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]			9. 適用上の注意 (1) 薬剤交付時 PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。[PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。] (2) 服用時（OD 錠：口腔内崩壊錠） OD 錠は舌の上のにせ唾液を湿潤させ、唾液のみで服用可能である。また、水で服用することもできる。
添付文書の 作成年月	平成27年5月改訂（第14版）D5			平成28年4月改訂（第18版）
備考	-			-

1.7 同種同効品一覧表

デスロラタジン 錠剤
1.7 同種同効品一覧表

表 1.7:4 同種同効品一覧（その他）

一般的名称	エメダスチンフマル酸塩	エピナスチン塩酸塩
販売名	ダレン®カプセル1mg、ダレン®カプセル2mg	アレジオン®錠10、アレジオン®錠20
会社名	MSD 株式会社	日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
承認年月日	1993年4月2日	1994年4月1日
再評価年月日	-	-
再審査年月日	2003年3月26日	2003年1月17日
規制区分	-	-
化学構造式		
剤型・含量	硬カプセル剤、1カプセル中日本薬局方エメダスチンフマル酸塩として1.0mg 又は2.0mg 含有	フィルムコート錠、1錠中エピナスチン塩酸塩として10mg 又は20mg 含有
効能・効果	アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、湿疹・皮膚炎、皮膚掻痒症、痒疹	気管支喘息 アレルギー性鼻炎 蕁麻疹、湿疹・皮膚炎、皮膚掻痒症、痒疹、掻痒を伴う尋常性乾癬
用法・用量	通常、成人にはエメダスチンフマル酸塩として1回1～2mg を1日2回、朝食後及び就寝前に経口投与する。	- 気管支喘息、蕁麻疹、湿疹・皮膚炎、皮膚掻痒症、痒疹、掻痒を伴う尋常性乾癬： 通常、成人にはエピナスチン塩酸塩として1回20mg を1日1回経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減する。 - アレルギー性鼻炎： 通常、成人にはエピナスチン塩酸塩として1回10～20mg を1日1回経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減する。

1.7 同種同効品一覧表

デスロラタジン 錠剤
1.7 同種同効品一覧表

表 1.7:4 同種同効品一覧（その他）（続き）

一般的名称	エメダスチンフマル酸塩		エピナスチン塩酸塩	
用法・用量に 関連する 使用上の注意	-		-	
禁忌	-		本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	
使用上の注意	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） 肝障害又はその既往歴のある患者〔肝機能異常があらわれるおそれがある。〕		1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） 肝障害又はその既往歴のある患者 〔肝障害が悪化又は再燃することがある。〕	
	2. 重要な基本的注意 (1) 眠気を催すことがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作には従事させないよう十分注意すること。更に、日常生活に支障がみられる場合があるので、本剤投与に際してはこのことを患者に十分説明しておくこと。 (2) 4mg/日投与は、2mg/日投与に比して高度の眠気を惹起する可能性が高いので留意すること。 (3) 長期ステロイド療法を受けている患者で、本剤投与によりステロイドの減量を図る場合には十分な管理下で徐々に行うこと。 (4) 本剤を季節性の患者に投与する場合は、好発季節を考えて、その直前から投与を開始し、好発季節終了時まで続けることが望ましい。		2. 重要な基本的注意 (1) 本剤は、気管支拡張剤、ステロイド剤などと異なり、すでに起こっている喘息発作や症状を速やかに軽減する薬剤ではないので、このことは患者に十分説明しておく必要がある。 (2) 長期ステロイド療法を受けている患者で本剤投与によりステロイドの減量をはかる場合は、十分な管理下で徐々に行うこと。 (3) 眠気を催すことがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作に注意させること。 (4) 本剤を季節性の患者に投与する場合は、好発季節を考えて、その直前から投与を開始し、好発季節終了時まで続けることが望ましい。 (5) 本剤の使用により効果が認められない場合には、漫然と長期にわたり投与しないように注意すること。	
	3. 相互作用 併用注意（併用に注意すること）			
	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	
	向精神薬 鎮静剤 催眠剤等 抗ヒスタミン剤 アルコール	相互に作用を増強するおそれがある。 本剤の中枢神経系での副作用（主に眠気）を増強するおそれがある。	本剤の中枢神経抑制作用により、作用が増強されと考えられる。 本剤の中枢神経抑制作用により、作用が増強されと考えられる。	
4. 副作用 承認時及び市販後の使用成績調査の症例14,168例中1,040例（7.34%）に副作用がみられた。主な副作用は眠気（6.30%）、倦怠・脱力感（0.61%）、口渇（0.23%）、腹痛（0.14%）、ふらつき（0.13%）、頭痛・頭重感（0.11%）、頭がボーッとする（0.10%）等であった。臨床検査値の変動はALT（GPT）上昇（0.21%）、AST（GOT）上昇（0.16%）、LDH上昇（0.13%）、γ-GTP上昇（0.10%）等であった。次のよう		3. 副作用 臨床試験及び市販後の使用成績調査での調査症例8,443例中副作用が報告された症例は263例(3.12%)であった。 主な副作用は眠気102件(1.21%)、口渇28件(0.33%)、倦怠感27件(0.32%)、胃部不快感17件(0.20%)、嘔気15件(0.18%)等であった。また、臨床検査値においては特に一定の傾向を示す変動は認められていない（再審査終了時）。		

1.7 同種同効品一覧表

デスロラタジン 錠剤
1.7 同種同効品一覧表

表 1.7:4 同種同効品一覧（その他）（続き）

一般的名称	エメダスチンフマル酸塩					エピナスチン塩酸塩			
	副作用の頻度								
	頻度不明	5～10%未満	0.1～5%未満	0.1%未満					
精神神経系	舌のしびれ、一過性健忘	眠気	倦怠・脱力感、頭痛・頭重感、頭がボーッとする、ふらつき	しびれ感、耳鳴、こわばり、皮膚感覚異常					
消化器			口渇、腹痛	悪心・嘔吐、食欲不振、胃部不快感、胃もたれ感、腹部膨満感、下痢、便秘					
循環器	動悸、血圧上昇								
過敏症 ^{注1)}				発疹、そう痒					
血液				白血球減少、血小板減少					
肝臓 ^{注2)}	黄疸		AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、LDH上昇、 γ -GTP上昇	総ビリルビン上昇、Al-P上昇、肝機能異常					
腎臓				尿蛋白、尿潜血、血尿、頻尿、尿量減少					
眼				眼のしょぼしょぼ感、眼痛					
その他	息苦しさ、月経異常、胸痛、ほてり			浮腫、苦味、鼻乾燥					
^{注1)} 投与を中止すること。 ^{注2)} 観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。					^{注1)} 発現した場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。 ^{注2)} 観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。				
5. 高齢者への投与 副作用の発現に注意し、1回1mgから投与するなどの配慮をすること〔一般に高齢者では生理機能が低下している。〕。					4. 高齢者への投与 高齢者では肝・腎機能が低下していることが多く、吸収された本剤は主として腎臓から排泄されることから、定期的に副作用・臨床症状（発疹、口渇、胃部				

1.7 同種同効品一覧表

デスロラタジン 錠剤
1.7 同種同効品一覧表

表 1.7:4 同種同効品一覧（その他）（続き）

一般的名称	エメダスチンフマル酸塩	エピナスチン塩酸塩
		不快感等）の観察を行い、異常が認められた場合には、減量（例えば10mg/日）又は休薬するなど適切な処置を行うこと。
	6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕。 (2) 授乳中の婦人には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を避けさせること〔動物実験（ラット）で乳汁中へ移行することが報告されている。〕。	5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。 また、妊娠前及び妊娠初期試験（ラット）では受胎率の低下が、器官形成期試験（ウサギ）では胎児致死作用が、いずれも高用量で認められている。〕 (2) 授乳中の婦人に投与することを避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。〔動物実験（ラット）で母乳中へ移行することが報告されている。〕
	7. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない〔使用経験が少ない。〕。	6. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。
	8. 臨床検査結果に及ぼす影響 本剤は、アレルギー皮内反応を抑制するため、アレルギー皮内反応検査を実施する前は本剤を投与しないこと。	-
	9. 適用上の注意 (1) 服用時：本剤は徐放剤のため、かまわずにそのまま服用すること。 (2) 薬剤交付時：PTP包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること〔PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕。	7. 適用上の注意 薬剤交付時 PTP包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。（PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。）
	-	8. その他の注意 本剤を空腹時投与した場合は食後投与よりも血中濃度が高くなることが報告されている。（気管支喘息及びアレルギー性鼻炎に対しては就寝前投与、蕁麻疹、湿疹・皮膚炎、皮膚掻痒症、痒疹、掻痒を伴う尋常性乾癬に対しては食後投与で有効性及び安全性が確認されている。）
添付文書の作成年月	平成25年5月改訂（第7版：第十六改正日本薬局方収載に基づく改訂）	平成23年9月改訂（第8版）
備考	-	-

1.7 同種同効品一覧表

CTD 第 1 部

1.8 添付文書（案）

最新の添付文書を参照のこと。

MSD 株式会社

デザレックス®錠5mg

貯法：遮光、室温保存
使用期間：2年
使用期限：外箱に表示

DESALEX® Tablets 5mg
デスロラタジン錠

承認番号	
薬価収載	
販売開始	
国際誕生	2000年9月



【禁 忌（次の患者には投与しないこと）】

本剤の成分又はロラタジンに対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

販売名		デザレックス [®] 錠5mg
剤形・色調		円形・フィルムコーティング錠・うすい赤色
有効成分の名称		デスロラタジン
含量（1錠中）		5mg
添加物		リン酸水素カルシウム水和物、結晶セルロース、トウモロコシデンプン、タルク、乳糖水和物、ヒプロメロース、酸化チタン、マクロゴール400、三二酸化鉄、黒酸化鉄、カルナウバロウ、サラシミツロウ
外形	表面	 直径：6.4mm
	裏面	
	側面	 厚さ：3.0mm
質量		約107mg
識別コード		C5

【効能・効果】

アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、皮膚疾患（湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症）に伴うそう痒

【用法・用量】

通常、12歳以上の小児及び成人にはデスロラタジンとして1回5mgを1日1回経口投与する。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- 肝障害のある患者〔デスロラタジンの血漿中濃度が上昇するおそれがある。（「薬物動態」の項参照）〕
- 腎障害のある患者〔デスロラタジンの血漿中濃度が上昇するおそれがある。（「薬物動態」の項参照）〕
- 高齢者（「高齢者への投与」及び「薬物動態」の項参照）

2. 重要な基本的注意

- 本剤を季節性の患者に投与する場合は、好発季節を考えて、その直前から投与を開始し、好発季節終了時まで続けることが望ましい。
- 本剤の使用により効果が認められない場合には、漫然と長期にわたり投与しないように注意すること。

3. 相互作用

【併用注意】（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
エリスロマイシン	デスロラタジン及び3-OHデスロラタジンの血漿中濃度の上昇が認められた。（「薬物動態」の項参照）	機序は不明であるが、エリスロマイシン又はケトコナゾールとの併用で血漿中濃度の上昇が認められた。

4. 副作用

アレルギー性鼻炎及び慢性蕁麻疹を対象とした国内第Ⅲ相試験において、505例中20例（4.0%）に副作用が認められた。主な副作用は、傾眠5例（1.0%）、白血球数増加3例（0.6%）、血中コレステロール増加2例（0.4%）であった。（承認時）

(1) 重大な副作用

- ショック、アナフィラキシー（頻度不明）：ショック、アナフィラキシーを起こすことがあるので、チアノーゼ、呼吸困難、血圧低下、血管浮腫等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- てんかん（頻度不明）：てんかんの既往のある患者で本剤投与後に発作があらわれることがあるので、使用に際しては十分な問診を行うこと。
- 痙攣（頻度不明）：痙攣があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 肝機能障害、黄疸（頻度不明）：AST（GOT）、ALT（GPT）、γ-GTP、ALP、LDH、ビリルビン等の著しい上昇を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、投与中止等の適切な処置を行うこと。

	2%未満	頻度不明 ^{注)}
神経系障害	傾眠	頭痛、精神運動亢進
心臓障害		頻脈、動悸
胃腸障害		口内乾燥
皮膚及び皮下組織障害		発疹
一般・全身障害及び投与部位の状態		疲労
その他	白血球数増加、血中コレステロール増加	

注) 海外での自発報告又は海外での臨床試験で認められた副作用のため頻度不明

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているため、注意して投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、投与を避けることが望ましい。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また、本剤の動物試験（ラット、ウサギ）で催奇形性は認められていないが、ロラタジンを投与したラットの試験でデスロラタジンの胎児への移行が報告されている。〕
- 授乳中の婦人には、投与を避けることが望ましい。やむを得ず投与する場合は、授乳を避けさせること。〔ロラタジンの臨床試験で、デスロラタジンのヒト母乳中への移行が報告されている¹⁾。〕

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は12歳未満の小児に対する安全性は確立していない。〔国内での使用経験がない。〕

8. 臨床検査結果に及ぼす影響

本剤は、アレルゲン皮内反応を抑制するため、アレルゲン皮内反応検査を実施する3～5日前より本剤の投与を中止すること。

9. 過量投与

過量投与が起きた場合は、一般的な薬物除去法により、本剤を除去する。また、必要に応じて対症療法を行う。なお、本剤は血液透析によって除去されない。

10. 適用上の注意

薬剤交付時：PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。[PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

(1) 健康成人

1) 単回投与

健康成人男性にデスロラタジン錠2.5、5及び10mgを空腹時単回経口投与したとき、血漿中デスロラタジン濃度は以下の図表に示したとおりであり、 C_{max} 及びAUCについて用量比例性が認められた。

表1 デスロラタジン錠を空腹時単回経口投与したときの薬物動態パラメータ

用量	例数	$T_{max}^{\dagger}$ (hr)	$C_{max}^{\ddagger}$ (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}^{\ddagger}$ (ng・hr/mL)	$t_{1/2}^{\ddagger}$ (hr)
2.5mg	8	2.50 [1-4]	1.46 (24)	20.1 (29)	19.7 (11)
5mg	8	1.75 [0.5-3]	3.55 (37)	43.1 (37)	19.5 (18)
10mg	8	1.50 [1-2.5]	6.95 (14)	84.8 (26)	18.5 (18)

$\dagger$ 中央値 [最小値-最大値]

$\ddagger$ 幾何平均 (%CV)

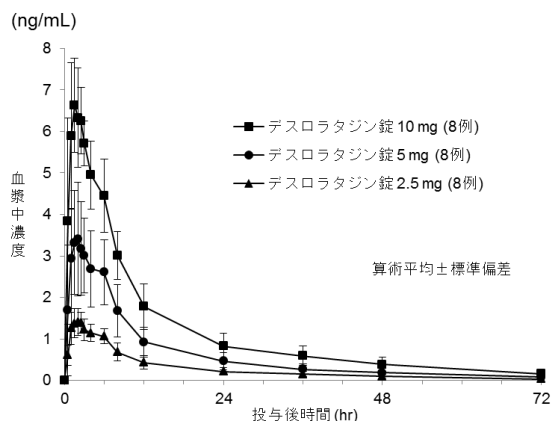


図1 デスロラタジン錠を空腹時単回経口投与したときの血漿中濃度推移

2) 反復投与

健康成人男性（8例）にデスロラタジン錠5mgを空腹時に1日1回10日間反復経口投与したとき、血漿中デスロラタジン濃度は投与開始後5日目までに定常状態に到達し、 C_{max} 及び AUC_{0-24hr} について算出した累積係数はそれぞれ1.30及び1.47であった。

表2 デスロラタジン錠を空腹時1日1回10日間反復投与したときの定常状態時の薬物動態パラメータ

用量	例数	$T_{max}^{\dagger}$ (hr)	$C_{max}^{\ddagger}$ (ng/mL)	$AUC_{0-24hr}^{\ddagger}$ (ng・hr/mL)	$t_{1/2}^{\ddagger}$ (hr)
5mg	8	2.00 [1-4]	4.21 (32)	47.4 (42)	22.7 (19)

$\dagger$ 中央値 [最小値-最大値]

$\ddagger$ 幾何平均 (%CV)

3) 食事の影響（外国人）

健康成人（24例）にデスロラタジン錠5mgを食後（高脂肪高カロリー食）に単回経口投与したとき、血漿中デスロラタジン及び3-OHデスロラタジン濃度（ C_{max} 及びAUC）への影響はいずれも認められなかった。

表3 デスロラタジンの薬物動態に及ぼす食事の影響（幾何平均比及び90%信頼区間、外国人）

比較	例数	デスロラタジン		3-OHデスロラタジン	
		C_{max}	$AUC_{0-\infty}$	C_{max}	$AUC_{0-\infty}$
食事の影響 (食後/空腹時)	24	1.08 [0.96-1.20]	1.07 [0.97-1.19]	0.98 [0.88-1.09]	0.98 [0.90-1.07]

(2) 高齢者（外国人）

高齢者（17例、年齢：65～70歳）にデスロラタジン錠5mgを1日1回10日間反復経口投与したとき、血漿中デスロラタジン濃度の C_{max} 及びAUCは、非高齢対照（95例、年齢：19～64歳）と比較していずれも約20%上昇した。高齢者でのデスロラタジンの $t_{1/2}$ は平均31.0時間（幾何平均）であり、非高齢対照群と比較して約30%延長した。

(3) 肝機能障害患者（外国人）

軽度（Child-Pughスコア：5～6）、中等度（Child-Pughスコア：7～9）又は重度（Child-Pughスコア：10～15）の慢性肝機能障害患者（各4例）及び健康成人（8例）にデスロラタジン錠7.5mgを空腹時に単回経口投与したとき、血漿中デスロラタジン濃度の薬物動態パラメータは以下の表に示したとおりであった。肝機能障害患者の C_{max} 及びAUCは、健康成人と比較してそれぞれ約1.8～2.2倍及び約2.0～2.9倍に上昇した。

表4 肝機能障害患者におけるデスロラタジン錠単回投与時の薬物動態パラメータ（外国人）

肝機能障害	例数	$T_{max}^{\dagger}$ (hr)	$C_{max}^{\ddagger}$ (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}^{\ddagger}$ (ng・hr/mL)	$t_{1/2}^{\ddagger}$ (hr)
軽度	4	6.75 [1-24]	5.07 (19)	312 (110)	68.7 (63)
中等度	4	1.75 [1-2]	6.48 (52)	245 (19)	60.3 (10)
重度	4	1.75 [1-5]	5.90 (40)	345 (55)	62.3 (27)
正常	8	5.00 [4-8]	2.89 (23)	120 (123)	43.4 (80)

$\dagger$ 中央値 [最小値-最大値]

$\ddagger$ 幾何平均 (%CV)

(4) 腎機能障害患者（外国人）

軽度〔クレアチニンクリアランス（CLcr）：51～80mL/min/1.73m²、6例〕、中等度（CLcr：30～50mL/min/1.73m²、6例）又は重度（CLcr：10～29mL/min/1.73m²、6例）の慢性腎機能障害患者にデスロラタジン錠5mgを反復経口投与したとき、健康成人（CLcr：>80mL/min/1.73m²、9例）と比較して C_{max} 及び AUC_{0-24hr} は軽度～中等度腎機能障害患者で約1.3～2.1倍、重度腎機能障害患者で約2.6倍に、それぞれ上昇した。

表5 腎機能障害患者におけるデスロラタジン錠1日1回14日間反復投与したときの定常状態時の薬物動態パラメータ（外国人）

腎機能障害	例数	$T_{max}^{\dagger}$ (hr)	$C_{max}^{\ddagger}$ (ng/mL)	$AUC_{0-24hr}^{\ddagger}$ (ng・hr/mL)
軽度	6	3.50 [1.5-5]	4.33 (21)	59.9 (28)
中等度	6	3.00 [1.5-12]	6.11 (73)	95.8 (104)
重度	6	1.75 [1.5-5]	7.61 (70)	120 (89)
正常	9	3.00 [1.5-8]	2.96 (50)	45.5 (61)

$\dagger$ 中央値 [最小値-最大値]

$\ddagger$ 幾何平均 (%CV)

2. 血漿蛋白結合

ヒト血漿に¹⁴C-デスロラタジンを添加したときの蛋白結合率は82.8%～87.2%であった。

3. 分布

健康成人にデスロラタジン5mgを単回経口投与したときの見かけの分布容積は約3,300Lであった。

4. 代謝及び排泄（外国人）

ヒトに経口投与したとき、デスロラタジンは主に3-OHデスロラタジンに代謝されたのち、グルクロン酸抱合体へと代謝される。健康成人男性（5例）に¹⁴C-デスロラタジン10mgを空腹時に単回経口投与したとき、投与放射能の87.1%が代謝物として尿（40.6%）及び糞（46.5%）中に排泄された。未変化体の尿中及び糞中への排泄率はそれぞれ1.7%及び6.7%であった。

5. 薬物相互作用（外国人）

健康成人を対象として、CYP3A4の阻害剤（ケトコナゾール*、エリスロマイシン、アジスロマイシン）、CYP2D6の阻害剤（フルオキシセチン）又はCYP3A4及び2D6の阻害剤（シメチジン）と

デスロラタジン錠5mg又は7.5mgを反復併用投与したとき、血漿中デスロラタジン及び3-OHデスロラタジン濃度の変化率は下表に示すとおりであり、いずれの併用においてもQTc間隔を含め心電図への影響は認められなかった。

*国内では外用剤のみ発売

表6 デスロラタジンの薬物動態に及ぼす他剤の影響
(幾何平均比及び90%信頼区間、外国人)

併用薬	例数	デスロラタジン		3-OHデスロラタジン	
		C _{max}	AUC _{0-24hr}	C _{max}	AUC _{0-24hr}
ケトコナゾール [†] 200mg 1日2回	24	1.29 [1.06-1.56]	1.21 [1.01-1.45]	1.77 [1.27-2.47]	2.10 [1.63-2.70]
ケトコナゾール [‡] 400mg 1日1回	30	1.56 [1.43-1.70]	1.67 [1.56-1.80]	1.59 [1.48-1.71]	1.68 [1.58-1.78]
エリスロマイシン [†] 500mg 1日3回	24	1.24 [1.17-1.31]	1.14 [1.08-1.19]	1.43 [1.39-1.48]	1.40 [1.34-1.46]
アジスロマイシン [‡] 500mg単回（初日） +250mg1日1回	18	1.15 [0.92-1.44]	1.05 [0.82-1.34]	1.15 [0.98-1.36]	1.04 [0.88-1.22]
フルオキセチン [‡] 20mg 1日1回	18	1.15 [0.95-1.39]	1.00 [0.82-1.23]	1.17 [1.00-1.36]	1.13 [0.96-1.32]
シメチジン [‡] 600mg 1日2回	18	1.12 [0.86-1.45]	1.19 [0.88-1.61]	0.89 [0.73-1.07]	0.97 [0.81-1.16]

デスロラタジンの投与量：[†]7.5mg 1日1回、[‡]5mg 1日1回

注）本剤の承認された用量は、1日1回5mgである。

【臨床成績】

1. 臨床試験

(1) アレルギー性鼻炎

16歳以上の季節性アレルギー性鼻炎患者を対象とした第Ⅲ相二重盲検比較試験の結果、患者評価による投与2週間平均の4鼻症状スコアの合計（くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉及び鼻内そう痒感の各スコアの合計）のベースラインからの変化量において、デスロラタジン5mgの1日1回投与は、プラセボの1日1回投与に対して優越性を示した（ $p < 0.001$ ）（表7）。

12歳以上の通年性アレルギー性鼻炎患者を対象とした第Ⅲ相二重盲検比較試験の結果、医師評価による2週間投与後の4鼻症状スコアの合計のベースラインからの変化量において、デスロラタジン5mgの1日1回投与は、プラセボの1日1回投与に対して優越性を示さなかった。

表7 患者評価による投与2週間の4鼻症状の合計スコアの
ベースラインからの変化量（FAS）

	デスロラタジン5mg群	プラセボ群
ベースライン ^{a)}	8.33±1.27 (223)	8.39±1.29 (225)
投与2週間 ^{b)}	6.93±1.93 (223)	7.79±1.81 (225)
ベースラインからの変化量	-1.40±1.83 (223)	-0.60±1.69 (225)
プラセボ群との最小二乗平均差 [95%信頼区間] ^{c)} 、 p 値 ^{c)}	-0.83 [-1.14, -0.51] $p < 0.001$	

平均値±標準偏差（例数）

a) 二重盲検開始前3日間の平均値

b) 二重盲検期2週間の平均値

c) 時点、時点と投与群の交互作用、時点と重症度（無作為化前3日間における患者評価による4鼻症状合計スコアが11点/日未満・11点/日以上）の交互作用を説明変数とし、被験者内で無構造共分散構造を仮定し、ベースライン値を結果変数に含めた制約付き経時測定データ解析モデル

(2) 蕁麻疹

12歳以上の慢性蕁麻疹患者を対象とした第Ⅲ相二重盲検比較試験の結果、医師評価による2週間投与後の痒みスコア（日中又は夜間の症状のうち程度の高い方）と発斑スコア（総合）の合計のベースラインからの変化量において、デスロラタジン5mgの1日1回投与は、プラセボの1日1回投与に対して優越性を示した（ $p < 0.001$ ）。

表8 医師評価による投与2週間後の痒みスコア及び発斑スコアの
合計のベースラインからの変化量（FAS）

	デスロラタジン5mg群	プラセボ群
ベースライン	4.98±1.02 (80)	4.91±0.75 (80)
投与2週間	1.79±1.52 (80)	2.81±1.83 (72)
ベースラインからの変化量	-3.19±1.68 (80)	-2.07±1.83 (72)
プラセボ群との最小二乗平均差 [95%信頼区間] ^{a)} 、 p 値 ^{a)}	-1.17 [-1.69, -0.65] $p < 0.001$	

平均値±標準偏差（例数）

a) 時点、時点と投与群の交互作用、時点と年齢層（12歳以上20歳未満・20歳以上）の交互作用、時点と重症度（医師評価による痒みスコア及び発斑スコアの合計が4点・5点以上）の交互作用を説明変数とし、被験者内で無構造共分散構造を仮定し、ベースライン値を結果変数に含めた制約付き経時測定データ解析モデル

(3) 皮膚疾患（湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症）に伴うそう痒

12歳以上の湿疹・皮膚炎及び皮膚そう痒症患者を対象とした第Ⅲ相長期投与試験の結果、デスロラタジン5mgを1日1回 2週間投与後の医師評価による痒みスコア（日中の症状及び夜間の症状）の合計のベースラインからの変化量は表9のとおりであった。

表9 医師評価による投与2週間後の痒みスコアの
合計のベースラインからの変化量（FAS）

	湿疹・皮膚炎群	皮膚そう痒症群	全体
ベースライン	4.75±1.10 (65)	5.10±1.47 (29)	4.86±1.23 (94)
投与2週間	3.06±1.33 (63)	2.93±1.69 (29)	3.02±1.44 (92)
ベースラインからの 変化量	-1.67±1.32 (63)	-2.17±1.91 (29)	-1.83±1.54 (92)
変化量の最小二乗 平均 [95%信頼区間] ^{a)}	-1.63 [-2.01, -1.25]	-2.17 [-2.74, -1.61]	-1.99 [-2.39, -1.59]

平均値±標準偏差（例数）

a) 疾患群、時点、時点と疾患群の交互作用を説明変数とし、被験者内で無構造共分散構造を仮定し、ベースライン値を結果変数に含めた経時測定データ解析モデル

2. 眠気及び運転・機械操作能力に対する影響（外国人）

デスロラタジン服用後の眠気、精神運動機能及び自動車運転能力に対する影響はプラセボ服用後と同程度であった。

(1) 健康成人男女を対象に日中の眠気及び精神運動機能の評価した2試験の結果（19例及び22例）、デスロラタジン7.5mg単回投与時の日中の眠気（覚醒維持検査スコア及び睡眠潜時反復検査スコア）及び精神運動機能はプラセボ投与時と有意差がなかった。

(2) 健康成人男性（21例）を対象に飛行条件を模した低圧室内での眠気及び操縦操作能力に及ぼす影響を検討したとき、デスロラタジン5mg単回投与時の眠気及び操縦操作能力はプラセボ投与時と有意差がなかった。

(3) 健康成人男女（18例）を対象に路上での自動車運転能力及び精神運動機能に及ぼす影響を検討したとき、デスロラタジン5mg単回投与時の自動車運転能力及び精神運動機能はプラセボ投与時と差がなかった。

3. 心血管系に及ぼす影響（外国人）

健康成人男女（24例）にデスロラタジン45mg（臨床用量の9倍）を1日1回10日間反復投与したとき、臨床的に意味のあるQTc間隔の延長は認められなかった。

注）本剤の承認された用量は、1日1回5mgである。

【薬効薬理】

デスロラタジンはロラタジンの活性代謝物であり、持続的なヒスタミンH₁受容体拮抗作用を有するアレルギー性疾患治療薬である。

1. ヒスタミンH₁受容体拮抗作用

デスロラタジンはヒトヒスタミンH₁受容体に対して親和性を示し²⁾、モルモット摘出回腸のヒスタミン収縮を抑制した（*in vitro*）³⁾。デスロラタジンは経口又は局所投与によりヒスタミン拮抗作用を示し、マウスのヒスタミン誘発足趾浮腫、モルモットのヒスタミン誘発致死及びヒスタミン誘発鼻腔内色素漏出反応、並びにカニクイザルのヒスタミン誘発気道収縮を抑制した（*in vivo*）³⁾。デスロラタジンは経口投与後24時間にわたって、モルモットのヒスタミン誘発致死防御作用を示した（*in vivo*）³⁾。

2. 炎症性サイトカイン等の産生抑制作用

添付文書（案）

デスロラタジンはヒト肥満細胞又は好塩基球からの各種刺激によるインターロイキン（IL）-4、IL-6、IL-8及びIL-13の産生を抑制した（*in vitro*）^{4,5)}。デスロラタジンはヒト血管内皮細胞のヒスタミンによる接着因子（P-セ렉チン）の発現、並びにIL-6及びIL-8の産生を抑制した（*in vitro*）⁶⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名： デスロラタジン（Desloratadine）（JAN）

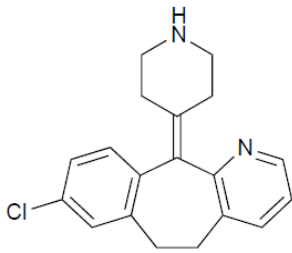
化学名： 8-Chloro-11-(piperidin-4-ylidene)-6,11-dihydro-5H-benzo[5,6]cyclohepta[1,2-*b*]pyridine

分子式： C₁₉H₁₉ClN₂

分子量： 310.82

性状： 本品は白色の粉末である。メタノールに溶けやすく、2-プロパノールにやや溶けやすく、アセトンにやや溶けにくく、水にほとんど溶けない。

構造式：



【包装】

デザレックス [®] 錠5mg：	100錠（PTP10錠×10）
	140錠（PTP14錠×10）
	500錠（PTP10錠×50）
	700錠（PTP14錠×50）

【主要文献】

- 1) Hilbert, J. et al. : J Clin Pharmacol, 28:234, 1988
- 2) Anthes, J. C. et al. : Eur J Pharmacol, 449:229, 2002
- 3) Kreutner, W. et al. : Arzneimittelforschung, 50:345, 2000
- 4) Lippert, U. et al. : Exp Dermatol, 4:272, 1995
- 5) Schroeder, J. T. et al. : Clin Exp Allergy, 31:1369, 2001
- 6) Molet, S. et al. : Clin Exp Allergy, 27:1167, 1997

【文献請求先】

杏林製薬株式会社 くすり情報センター
〒101-8311 東京都千代田区神田駿河台4-6
電話 0120-409341
受付時間 9:00～17:30（土・日・祝日を除く）

科研製薬株式会社 医薬品情報サービス室
〒113-8650 東京都文京区本駒込2丁目28-8
電話 0120-519874
受付時間 9:00～17:00（土・日・祝日を除く）

発売元

杏林製薬株式会社

東京都千代田区神田駿河台四丁目6番地

プロモーション提携

科研製薬株式会社

東京都文京区本駒込2丁目28-8

製造販売元

M S D 株式会社

東京都千代田区九段北1-13-12

目次

	頁
略号及び用語の定義.....	2
1.8.2 効能・効果（案）及びその設定根拠.....	3
1.8.2.1 効能・効果（案）	3
1.8.2.2 効能・効果（案）の設定根拠.....	3
1.8.3 用法・用量（案）及びその設定根拠.....	6
1.8.3.1 用法・用量（案）	6
1.8.3.2 用法・用量（案）の設定根拠.....	6
1.8.4 使用上の注意（案）及びその設定根拠.....	9

略号及び用語の定義

略号	省略していない名称（英語）	省略していない名称（日本語）
AUC	Area Under the Concentration-Time Curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
DL	Desloratadine（JAN：英名）	デスロラタジン（JAN：日本名） （開発コード番号：MK-4117、SCH34117）
EU	European Union	欧州連合
3-OH-DL	3-hydroxy desloratadine	3位水酸化デスロラタジン （開発コード番号：SCH 45581）
$t_{1/2}$	Elimination half-life	消失半減期
T_{max}	Time to maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
VAS	Visual Analog Scale	視覚的アナログスケール

1.8.2 効能・効果（案）及びその設定根拠

1.8.2.1 効能・効果（案）

アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、皮膚疾患（湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症）に伴うそう痒

1.8.2.2 効能・効果（案）の設定根拠

デスロラタジンは、アレルギー性鼻炎、蕁麻疹及び皮膚疾患（湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症）に伴うそう痒を効能・効果として2002年7月に本邦で承認され、現在も広く使用されているロラタジンの主要活性代謝物であり、ヒスタミン H_1 受容体に選択的に結合する非鎮静性で長時間作用型の第2世代抗ヒスタミン薬である[2.5.1.1.2 項]。海外では、12歳以上の小児及び成人患者を対象とした複数の第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験において、季節性及び通年性アレルギー性鼻炎、慢性特発性蕁麻疹に対するデスロラタジンの有効性及び安全性が確認されており[2.7.6.3 項]、2001年に欧州連合（European Union、EU）及び米国等で承認されて以来、現在までに120以上の国や地域でアレルギー性鼻炎及び慢性特発性蕁麻疹の症状緩和を効能・効果として承認・使用されている。

以下に示すとおり、デスロラタジンを用いた、12歳以上の日本人慢性蕁麻疹患者を対象とした第Ⅲ相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験（P201試験）、12歳以上の日本人湿疹・皮膚炎患者及び皮膚そう痒症患者を対象とした第Ⅲ相、非盲検、長期投与試験（P202試験）並びに16歳以上の日本人季節性アレルギー性鼻炎患者を対象とした第Ⅲ相、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験（P204試験）の各臨床試験において、アレルギー性鼻炎、蕁麻疹及び皮膚疾患（湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症）に伴うそう痒に対するデスロラタジンの有効性が確認されたことから、本邦におけるデスロラタジンの効能・効果として「アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、皮膚疾患（湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症）に伴うそう痒」を設定した。

蕁麻疹に対するデスロラタジンの有効性

日本人慢性蕁麻疹患者を対象とした P201試験の主要有効性評価項目である治験責任（分担）医師の評価した痒みスコア（日中又は夜間の症状のうち程度の高い方）と発斑スコア（総合）の合計の投与2週時点のベースラインからの変化量（最小二乗平均）において、デスロラタジン10 mg 群とプラセボ群との間の差及びデスロラタジン5 mg 群とプラセボ群との間の差〔最小二乗平均（95%信頼区間）〕は、それぞれ-1.13（-1.66, -0.61）及び-1.17（-1.69, -0.65）であり、プラセボ群に対するデスロラタジン10 mg 群及び5 mg 群の優越性が示された（ $p < 0.001$ ）。また、治験責任（分担）医師の評価による各痒みスコア及び各発斑スコアのベースラインからの変化量、治験責任（分担）医師の評価による全般改善度の改善率、あるいは患者の評価による各痒みスコア及び各発斑スコア並びに痒みの程度〔visual analog scale（VAS）スコア〕のベースラインからの変化量等の副次評価項目は、主要評価項目を支持する結果であった[2.5.4.3.1 項]。

皮膚疾患（湿疹・皮膚炎及び皮膚そう痒症）に伴うそう痒に対するデスロラタジンの有効性

日本人湿疹・皮膚炎及び皮膚そう痒症患者を対象とした P202試験の主要有効性評価項目である、治験責任（分担）医師の評価した痒みスコア（日中の症状及び夜間の症状）の投与2週時点（デス

ロラタジン5 mg 1日1回投与時）の合計のベースラインからの変化量〔最小二乗平均（95%信頼区間）〕は、湿疹・皮膚炎群で-1.63 (-2.01, -1.25) 及び皮膚そう痒症群で-2.17 (-2.74, -1.61) であり、いずれの疾患群においても、デスロラタジン5 mg 1日1回投与により痒みスコアの有意な改善が認められた ($P<0.001$)。また、いずれの疾患群でも、治験責任（分担）医師の評価による各痒みスコアのベースラインからの変化量並びに全般改善度の改善率、あるいは患者の評価による痒みの程度（VAS スコア）及び各痒みスコアのベースラインからの変化量等の副次評価項目は、主要評価項目を支持する結果であった[2.5.4.3.2 項]。

アレルギー性鼻炎に対するデスロラタジンの有効性

日本人患者におけるアレルギー性鼻炎に対するデスロラタジンの有効性は、当初、通年性アレルギー性鼻炎患者を対象とした P200試験において評価を行った。その結果、デスロラタジン投与後の4鼻症状スコア合計のベースラインからの変化量は、投与3日後の評価ではプラセボに対して有意な改善を認めたものの（デスロラタジン5 mg vs. プラセボ： $p=0.010$ 、デスロラタジン10 mg vs. プラセボ： $p=0.013$ ）、投与2週後の評価（主要評価項目）ではプラセボに対する優越性を示せなかった（デスロラタジン5 mg vs. プラセボ： $p=0.661$ 、デスロラタジン10 mg vs. プラセボ： $p=0.707$ ）。

このような結果となった原因を完全には特定することはできなかったが、以下の様な様々な原因が重なったことにより、結果的に本剤の有効性を適切に評価できなかったことが考えられた。すなわち、1) 主要評価項目は投与2週後の治験責任（分担）医師の評価した4鼻症状スコア合計のベースラインからの変化量であったが、観察期及び治療期の3週間にわたり持続した鼻症状を有する患者を組み入れられなかった可能性がある。つまり、観察期の鼻症状（4鼻症状スコア合計）が軽い症例（7点以下）が全体の半数以上を占めており、投与2週後には鼻症状が自然寛解した可能性がある。2) P200試験は通年性アレルギー性鼻炎患者を対象とした試験であることから、季節性アレルギー性鼻炎の抗原（花粉）を重複アレルゲンとして保持し、かつ、割付け前7日から治験薬投与終了までの間、その花粉の飛散時期にあたる患者の組入れを禁止した。しかし、試験を実施した年の秋は、花粉飛散の終息が想定した時期よりも遅くなり、長期間にわたって少量の花粉が断続的に飛散したことにより、軽い鼻症状が発症した季節性アレルギー性鼻炎患者を組み入れた可能性がある。このため、花粉の飛散中断とともに鼻症状が自然寛解したことが考えられる。3) 比較的低年齢の小児患者では、主観的評価が必ずしも適切にできなかった可能性がある。

これらの点を踏まえ、デスロラタジンのアレルギー性鼻炎に対する有効性を適切に検証するため、スギ花粉が飛散する約3ヵ月間にわたって鼻症状が継続する季節性アレルギー性鼻炎患者を対象とした臨床試験を計画した。季節性アレルギー性鼻炎は、通年性アレルギー性鼻炎と同じ鼻粘膜の I 型アレルギー性疾患である。両疾患は、抗原抗体反応の原因となる抗原物質は異なるものの、抗原曝露を端緒とする I 型アレルギーの発症機序は同じであり、病態生理学的に同様である[資料5.4: 29]。そこで、少なくとも過去2年間にわたり典型的な季節性アレルギー性鼻炎症状を有し、特異的 IgE 抗体定量検査でスギ花粉に対するスコアが2以上で16歳以上の季節性アレルギー性鼻炎患者を対象に、デスロラタジン5 mg 1日1回とプラセボを比較・評価する無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験（P204試験）を実施することとした[2.5.1.2.2 項]。

その結果、主要有効性評価項目である患者の評価した4鼻症状スコア（くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉、鼻内そう痒感）合計（治療期2週間の各日における4鼻症状スコア合計の平均）のベースライン（症状観察期における治療期開始前3日間の平均）からの変化量（最小二乗平均）において、デスロラタジン5 mg群とプラセボ群との間の差[最小二乗平均(95%信頼区間)]は-0.83(-1.14,-0.51)であり、プラセボ群に対するデスロラタジン5 mg群の優越性が示された（ $p<0.001$ ）。また、患者の評価による各鼻症状スコア、眼症状スコア及び日常生活の支障度スコアのベースラインからの変化量並びに全般的印象の改善率等の副次評価項目は、主要評価項目を支持する結果であった[2.5.4.3.3 項]。

1.8.3 用法・用量（案）及びその設定根拠

1.8.3.1 用法・用量（案）

通常、12歳以上の小児及び成人にはデスロラタジンとして1回5 mg を1日1回経口投与する。
--

1.8.3.2 用法・用量（案）の設定根拠

以下に示すとおり、1) デスロラタジン5 mg（海外承認用量）とロラタジン10 mg（本邦及び海外の承認用量）投与時のデスロラタジンの曝露量は概して類似しており、デスロラタジンの薬物動態は食事の摂取の影響を受けないこと、2) 日本人患者を対象とした各臨床試験において、アレルギー性鼻炎、蕁麻疹及び皮膚疾患（湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症）に伴うそう痒に対するデスロラタジン5 mg の1日1回経口投与の有効性及び安全性が確認されたこと、並びに、3) 海外の臨床試験においても、デスロラタジン5 mg の1日1回経口投与の安全性がプラセボ投与した際の安全性と類似しており、さらに2001年の海外での販売開始以降に蓄積された市販後使用経験においても良好な安全性プロファイルを示していること等に基づき、本邦におけるデスロラタジンの用法・用量として「通常、12歳以上の小児及び成人にはデスロラタジンとして1回5 mg を1日1回経口投与する。」を設定した。

薬物動態の観点から

デスロラタジンはロラタジンの主要活性代謝物であり、海外ではデスロラタジンとして1回5 mg を1日1回経口投与の用法・用量で承認されている。非日本人健康被験者を対象とした反復投与試験（P00117試験）において、デスロラタジン5 mg 投与時のデスロラタジン曝露量は、ロラタジン10 mg（国内外の承認用量）投与時のデスロラタジン曝露量とほぼ同程度であった。

日本人健康被験者を対象としたデスロラタジン単回及び反復経口投与試験（P191試験）では、デスロラタジン（海外承認用量である5 mg を含む複数用量）とロラタジン10 mg（本邦及び海外の承認用量）の単回投与、並びに、デスロラタジン5 mg 1日1回10日間反復投与をした際のデスロラタジンの薬物動態を検討した。その結果、日本人被験者にデスロラタジン5 mg を単回投与した際のデスロラタジンの C_{max} は、ロラタジン10 mg を単回投与した際のデスロラタジンの C_{max} より低い傾向があったものの、デスロラタジン5 mg を単回投与した際のデスロラタジンの AUC は、ロラタジン10 mg を単回投与した際のデスロラタジンの AUC と同程度であり、この結果は非日本人で得られた結果（P00117試験）と一貫していた。また、デスロラタジン5 mg を1日1回10日間反復投与した際の定常状態でのデスロラタジンの薬物動態は、日本人被験者（P191試験）と非日本人被験者（P00117試験、poor metabolizer[†]を含めずに評価）で類似していた[2.7.2.3.1.2.1 項]。日本人被験者にデスロラタジン5 mg を1日1回10日間反復投与した際の血漿中デスロラタジン濃度の最高血漿中濃度到達時間（ T_{max} 、中央値）は投与後2時間、見かけの消失半減期（ $t_{1/2}$ 、幾何平均）は22.7時間であり、1日1回投与が可能であることが示されている [2.7.2.3.1 項]。なお、健康被験者の統合解析の結果からは、デスロラタジン5 mg を1日1回反復投与した際の定常状態における血漿中デスロラタジン濃度の T_{max} （中央値）は投与後3時間、見かけの $t_{1/2}$ （幾何平均）は22.5時間であった[表2.7.2: 19]。

非日本人健康被験者を対象とした臨床薬理試験では、食事の摂取はデスロラタジンの薬物動態に意味のある影響を及ぼさず[2.7.1.2 項]、人種、性別、年齢、体重、身長、肝機能及び腎機能は、デスロラタジンの薬物動態に臨床的に意味のある影響を及ぼさないことが確認されている[2.7.2.3.2 項]。また、非日本人健康被験者を対象とした臨床薬理試験より、CYP3A4又はCYP2D6阻害剤（ケトコナゾール、エリスロマイシン、アジスロマイシン、フルオキシセチン、シメチジン）との併用、並びにグレープフルーツジュースの摂取は、デスロラタジンの薬物動態に臨床的に意味のある影響を及ぼさないことが確認されている [2.7.2.3.3 項]。

以上のように、デスロラタジン5 mg（海外承認用量）とロラタジン10 mg（本邦及び海外承認用量）投与時のデスロラタジンの曝露量は概して類似しており、食事摂取、年齢、性別、体重、身長、肝又は腎機能、あるいはCYP3A4又はCYP2D6阻害剤との併用に係わらず、日本人へのデスロラタジン5 mg 1日1回投与を支持していた。

† デスロラタジン（DL）をヒトに投与した際に、通常、その大部分は3位水酸化デスロラタジン（3-OH-DL）に代謝されるが、デスロラタジンの投与を受けた被験者の中には3-OH-DL への代謝能が低い被験者が存在することが確認されている。デスロラタジンから3-OH-DL の生成に関与する酵素は特定されていないが、*in vitro* 及び *in vivo* 代謝試験の結果からは、一般的な代謝酵素であるチトクロム P450の関与は否定されている。このため、3-OH-DL/DL の AUC 比が0.1未満の場合（3-OH-DL を測定していない試験では、その試験条件下での DL の $t_{1/2}$ が50時間以上）を DL の poor metabolizer と定義した。なお、DL の poor metabolizer の存在割合は、年齢とは無関係であるが、人種によって異なり、白人と比較して黒人で多く認められ、日本人においては存在が確認されていない[2.7.2.3.1.1 項]。

有効性の観点から

12歳以上の小児及び成人を含む日本人患者におけるデスロラタジンの至適用量については、デスロラタジンの2用量（10 mg 又は5 mg の1日1回）とプラセボを比較する試験デザインを採用した P201試験で検討し、有効性は、慢性蕁麻疹患者を対象とした P201試験、湿疹・皮膚炎及び皮膚そう痒症患者を対象とした P202試験、季節性アレルギー性鼻炎患者を対象とした P204試験の3試験で評価している。

[1.8.2.2 項]に示したとおり、日本人の慢性蕁麻疹を対象とした P201試験では、主要有効性評価項目でデスロラタジン10 mg 群及び5 mg 群のプラセボ群に対する優越性が検証された ($p<0.001$)。一方、デスロラタジン10 mg 投与の効果は、デスロラタジン5 mg 投与時と類似しており、デスロラタジン5 mg 投与時を数値的に上回る効果は認められなかった[2.7.3.3.2.1.1 項]。

湿疹・皮膚炎及び皮膚そう痒症に対しては、湿疹・皮膚炎及び皮膚そう痒症患者を対象とした P202試験の主要有効性評価項目で、湿疹・皮膚炎群、皮膚そう痒症群いずれにおいても、デスロラタジン5 mg により痒みスコアの投与前からの有意な改善が認められた[2.7.3.3.2.2.1 項]。

アレルギー性鼻炎に対しては、P204試験の主要有効性評価項目において、デスロラタジン5 mg 群のプラセボ群に対する優越性が検証された[2.7.3.3.2.3.2.1 項]。

以上のように、日本人患者（12歳以上の小児及び成人）における、デスロラタジン5 mg 1日1回投与の、蕁麻疹、皮膚疾患（湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症）に伴うそう痒及びアレルギー性鼻炎の各アレルギー疾患に対する有効性が示されたことから、有効性の面からはデスロラタジンの至適用量は5 mg 1日1回投与と考えられた。

安全性の観点から

日本人患者を対象とした第Ⅲ相試験（P200、P201、P202及びP204試験）では、デスロラタジン10 mg までの1日1回投与時の安全性は良好であった。デスロラタジン10 mg 1日1回投与時の副作用の全般的発現率は、デスロラタジン5 mg 1日1回及びプラセボ投与時よりも高かったものの、10 mg 投与時でも重度又は重篤の有害事象並びに投与中止に至った有害事象は認められず、特定の事象が多く発現することはなかった [2.7.4.2.1 項]。さらに、デスロラタジン5 mg 1日1回投与の安全性プロファイルは、プラセボ投与時と比較して有害事象の全般的発現率は高かったが（治験薬との因果関係が否定された軽度の鼻咽頭炎の発現率の差が一因である）、2例以上に認められた中等度以上の有害事象は認めず、重度又は重篤の有害事象並びに投与中止に至った有害事象の発現率を含め、プラセボ投与時と同様であった。日本人患者へのデスロラタジン5 mg 又は10 mg 投与後に認められた副作用はいずれも軽度の事象であり、最も多く認められた副作用である傾眠の発現率もデスロラタジン5 mg とプラセボ群で同程度であった（それぞれ、1.0%、0.8%）。

日本人健康被験者を対象としたデスロラタジン単回及び反復経口投与試験（P191試験）ではデスロラタジン10 mg までの単回投与及び5 mg を1日1回10日間反復投与した際の安全性及び忍容性が確認されており、海外臨床試験成績[2.7.4.2.1 項]及び海外での市販後使用経験[2.7.4.6 項]においてもデスロラタジン5 mg の1日1回投与は良好な安全性プロファイルを示した。

なお、非日本人健康被験者を対象に評価した精神運動機能検査（自動車運転能検査を含む）では、インペアード・パフォーマンス（眠気や倦怠感などの自覚症状を伴わなくとも集中力・判断力・作業能力が低下すること）を生じないことが、デスロラタジン7.5 mg までの単回投与で確認されている[2.7.2.3.4.3 項]。患者を対象とした臨床試験ではデスロラタジンの血漿中濃度は測定・評価していないが、健康被験者を対象とした臨床薬理試験で検討した5～45 mg/day の用量範囲では、デスロラタジンの曝露量（ C_{max} 及び $AUC_{0-24\text{ hr}}$ ）について用量比例性からの大きな逸脱はないことが示唆されている[2.7.2.3.1.4.7 項]。非日本人患者を対象とした第Ⅱ相試験（C98-001試験）及び第Ⅳ相試験（P04849試験）では、デスロラタジン20 mg（臨床推奨用量5 mg の4倍）までの投与をしており、それぞれ、14日間及び28日の1日1回間投与において良好な安全性プロファイルが確認され、デスロラタジン45 mg（臨床推奨用量5 mg の9倍）の1日1回10日間反復投与した非日本人健康被験者を対象とした臨床薬理試験（C98-357試験）でも、デスロラタジンの良好な忍容性が認められている[2.7.4.4.2 項]。さらに、非日本人患者を対象とした第Ⅲ相プラセボ対照試験（P01434試験）では、デスロラタジンの poor metabolizer にデスロラタジン5 mg を投与した際の安全性プロファイルはプラセボ投与した際の安全性プロファイルと類似しており、poor metabolizer においてもデスロラタジンの安全性に問題がなかった [2.7.4.5.1.6 項]。

以上のように、国内外の臨床試験により、デスロラタジン5 mg を1日1回経口投与した際の安全性はプラセボ投与した際の安全性と類似しており、さらに2001年の海外での販売開始以降に蓄積された市販後使用経験においてもデスロラタジン5 mg の1日1回投与は良好な安全性プロファイルが示されていることから、安全性の面からは日本人患者におけるデスロラタジンの5 mg 1日1回投与の忍容性は良好と考えられた。

1.8.4 使用上の注意（案）及びその設定根拠

	使用上の注意（案）	設定根拠						
禁忌（次の患者には投与しないこと）	本剤の成分又はロラタジンに対し過敏症の既往歴のある患者	本剤の成分又はロラタジンにより過敏症を発現した患者に再投与された場合、アレルギー症状を呈する可能性が高く、ショックなどの重篤な副作用が発現する可能性があることから禁忌に設定した。						
使用上の注意 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）	(1) 肝障害のある患者〔デスロラタジンの血漿中濃度が上昇するおそれがある。（「薬物動態」の項参照）〕 (2) 腎障害のある患者〔デスロラタジンの血漿中濃度が上昇するおそれがある。（「薬物動態」の項参照）〕 (3) 高齢者（「高齢者への投与」及び「薬物動態」の項参照）	(1) 外国人を対象とした本剤の臨床試験において、血漿中濃度の上昇が認められたため、設定した。 (2) 外国人を対象とした本剤の臨床試験において、血漿中濃度の上昇が認められたため、設定した。 (3) 一般に高齢者では生理機能が低下している。また、本剤投与時に非高齢者と比較してわずかなC _{max} 及びAUCの上昇、t _{1/2} の延長が見られたため、設定した。						
2. 重要な基本的注意	(1) 本剤を季節性の患者に投与する場合は、好発季節を考えて、その直前から投与を開始し、好発季節終了時まで続けることが望ましい。 (2) 本剤の使用により効果が認められない場合には、漫然と長期にわたり投与しないように注意すること。	(1) 類薬における記載を参考に設定した。 (2) 類薬における記載を参考に設定した。						
3. 相互作用	〔併用注意〕（併用に注意すること） <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>エリスロマイシン</td><td>デスロラタジン及び3-OH デスロラタジンの血漿中濃度の上昇が認められた。 （「薬物動態」の項参照）</td><td>機序は不明であるが、エリスロマイシン又はケトコナゾールとの併用で血漿中濃度の上昇が認められた。</td></tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	エリスロマイシン	デスロラタジン及び3-OH デスロラタジンの血漿中濃度の上昇が認められた。 （「薬物動態」の項参照）	機序は不明であるが、エリスロマイシン又はケトコナゾールとの併用で血漿中濃度の上昇が認められた。	機序は不明であるが、エリスロマイシンとの併用において、わずかではあるが本剤の血漿中濃度の上昇がみられたことから、設定した。なお、海外でケトコナゾール経口剤との併用においても本剤の血漿中濃度の上昇がみられたが、経口剤は国内未承認であることから、機序・危険因子の欄に合わせて記載した。
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子						
エリスロマイシン	デスロラタジン及び3-OH デスロラタジンの血漿中濃度の上昇が認められた。 （「薬物動態」の項参照）	機序は不明であるが、エリスロマイシン又はケトコナゾールとの併用で血漿中濃度の上昇が認められた。						
4. 副作用	アレルギー性鼻炎及び慢性蕁麻疹を対象とした国内第Ⅲ相試験において、505例中20例（4.0％）に副作用が認められた。主な副作用は、傾眠5例（1.0％）、白血球数増加3例（0.6％）、血中コレステロール増加2例（0.4％）であった。（承認時） (1) 重大な副作用 1) ショック、アナフィラキシー（頻度不明）：ショック、アナフィラキシーを起こすことがあるので、チアノーゼ、呼吸困難、血圧低下、血管浮腫等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。	国内第Ⅲ相プラセボ対照試験（P200試験、P201試験及びP204試験）の併合解析で本剤5 mg 投与例において2例以上認められ、かつプラセボ投与例よりも発現頻度が高かった副作用を記載した。 (1) 重大な副作用 外国での自発報告に基づき設定した。また、デスロラタジンはロラタジンから速やかに代謝されることから、ロラタジンで報告されている副作用がデスロラタジンでも発現する可能性が否定できないため設定した。						

	2) てんかん（頻度不明）：てんかんの既往のある患者で本剤投与後に発作があらわれることがあるので、使用に際しては十分な問診を行うこと。 3) 痙攣（頻度不明）：痙攣があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 4) 肝機能障害、黄疸（頻度不明）：AST（GOT）、ALT（GPT）、γ-GTP、Al-P、LDH、ビリルビン等の著しい上昇を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 (2) その他の副作用 次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、投与中止等の適切な処置を行うこと。 <table border="1"> <thead> <tr> <th></th><th>2%未満</th><th>頻度不明^{注)}</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>神経系障害</td><td>傾眠</td><td>頭痛、精神運動亢進</td></tr> <tr> <td>心臓障害</td><td></td><td>頻脈、動悸</td></tr> <tr> <td>胃腸障害</td><td></td><td>口内乾燥</td></tr> <tr> <td>皮膚及び皮下組織障害</td><td></td><td>発疹</td></tr> <tr> <td>一般・全身障害及び投与部位の状態</td><td></td><td>疲労</td></tr> <tr> <td>その他</td><td>白血球数増加、血中コレステロール増加</td><td></td></tr> </tbody> </table> 注) 海外での自発報告又は海外での臨床試験で認められた副作用のため頻度不明		2%未満	頻度不明 ^{注)}	神経系障害	傾眠	頭痛、精神運動亢進	心臓障害		頻脈、動悸	胃腸障害		口内乾燥	皮膚及び皮下組織障害		発疹	一般・全身障害及び投与部位の状態		疲労	その他	白血球数増加、血中コレステロール増加		(2) その他の副作用 国内第Ⅲ相プラセボ対照試験（P200試験、P201試験及びP204試験）の併合解析で本剤5 mg 投与例において2例以上認められ、かつプラセボ投与例よりも発現頻度が高かった副作用を、その発現頻度に従い、「2%未満」の列に記載した。また、外国臨床試験においてプラセボよりも発現頻度が高かった副作用、及び外国での自発報告に基づく副作用のうち重大な副作用以外の副作用を「頻度不明」の列に記載した。
	2%未満	頻度不明 ^{注)}																					
神経系障害	傾眠	頭痛、精神運動亢進																					
心臓障害		頻脈、動悸																					
胃腸障害		口内乾燥																					
皮膚及び皮下組織障害		発疹																					
一般・全身障害及び投与部位の状態		疲労																					
その他	白血球数増加、血中コレステロール増加																						
5. 高齢者への投与	一般に高齢者では生理機能が低下しているため、注意して投与すること。	一般的に高齢者では生理機能が低下していることから設定した。																					
6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、投与を避けることが望ましい。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また、本剤の動物実験（ラット、ウサギ）で催奇形性は認められていないが、ロラタジンを投与したラットの試験でデスロラタジンの胎児への移行が報告されている。〕 (2) 授乳中の婦人には、投与を避けることが望ましい。やむを得ず投与する場合は、授乳を避けさせること。〔ロラタジンの臨床試験で、デスロラタジンのヒト母乳中への移行が報告されている¹⁾。〕	(1) 本剤の動物試験（ラット、ウサギ）で催奇形性は認められていないが、ロラタジンの動物試験（ラット）でデスロラタジンの胎児への移行が報告されており、本剤のすべての臨床試験では妊娠時の使用を除外基準としていることから、安全性が確立していないため設定した。 (2) ロラタジンの臨床試験で、デスロラタジンのヒト母乳中への移行が報告されており、乳児への曝露の可能性があるので設定した。																					

7. 小児等への投与	低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は12歳未満の小児に対する安全性は確立していない。〔国内での使用経験がない。〕	本剤の国内臨床試験においては、12歳未満の小児等への使用経験はなく、安全性、有効性が確立していないため設定した。
8. 臨床検査結果に及ぼす影響	本剤は、アレルギー皮内反応を抑制するため、アレルギー皮内反応検査を実施する3～5日前より本剤の投与を中止すること。	類薬における記載を参考に設定した。
9. 過量投与	過量投与が起きた場合は、一般的な薬物除去法により、本剤を除去する。また、必要に応じて対症療法を行う。なお、本剤は血液透析によって除去されない。	本剤過量投与時の症状は明らかではないが、一般的な対処法について、類薬における記載を参考に設定した。 血液透析患者（外国人）に血液透析を行ったとき、本剤は透析液中にほとんど排出されなかったため、記載した。
10. 適用上の注意	薬剤交付時：PTP包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。〔PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕	平成8年3月27日付日薬連発第240号「PTP の誤飲対策について」及び平成8年4月18日付日薬連発第304号「PTP の誤飲対策について（改訂）」に基づき設定した。

CTD 第 1 部

1.9 一般的名称に係る文書

MSD 株式会社

目次

	頁
1.9 一般的名称に係る文書	2
1.9.1 一般的名称 (JAN)	2
1.9.2 国際一般名 (INN)	2

1.9 一般的名称に係る文書

1.9.1 一般的名称（JAN）

一般的名称（JAN）は、平成 26 年 9 月 17 日付薬食審査発 0917 第 2 号により通知された。

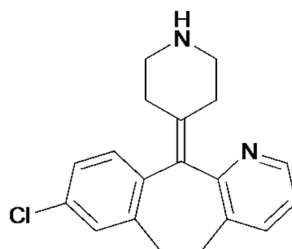
J A N：（日本名） デスロラタジン

（英 名） Desloratadine

化学名：（日本名） 8-クロロ-11-(ピペリジン-4-イリデン)-6,11-ジヒドロ-5*H*-ベンゾ
[5,6]シクロヘプタ[1,2-*b*]ピリジン

（英 名） 8-Chloro-11-(piperidin-4-ylidene)-6,11-dihydro-5*H*-benzo[5,6]
cyclohepta[1,2-*b*]pyridine

化学構造式：



分子式、分子量：C₁₉H₁₉ClN₂、310.82

1.9.2 国際一般名（INN）

国際一般名（INN）は、desloratadine として Recommended INN: List 42 (WHO Drug Information, Vol. 13, No. 3, 1999) に収載された。

CTD 第 1 部

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

MSD 株式会社

目次

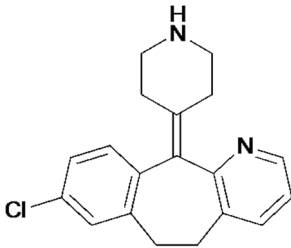
	頁
表一覧.....	2
1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ.....	3

表一覧

	頁
表 1.10-1 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ	3

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

表 1.10-1 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	8-Chloro-11-(piperidin-4-ylidene)-6,11-dihydro-5H-benzo[5,6]cyclohepta[1,2-b]pyridine（別名：デスロラタジン）																																
構造式																																	
効能・効果	アレルギー性鼻炎、蕁麻疹、皮膚疾患（湿疹・皮膚炎、皮膚そう痒症）に伴うそう痒																																
用法・用量	通常、12歳以上の小児及び成人にはデスロラタジンとして1回5 mg を1日1回経口投与する。																																
劇薬等の指定																																	
市販名及び有効成分・分量	原体：デスロラタジン 製剤：デザレックス錠5mg（1錠中デスロラタジン5 mg 含有）																																
毒性	急性<table><tr><th>概略の致死量（mg/kg）</th><th>経口投与</th><th>腹腔内投与</th></tr><tr><td>マウス 雄</td><td>500</td><td>50</td></tr><tr><td>雌</td><td>500</td><td>50</td></tr><tr><td>ラット 雄</td><td>250</td><td>125</td></tr><tr><td>雌</td><td>500</td><td>50</td></tr><tr><td>サル 雌雄</td><td>≥250</td><td>試験実施せず</td></tr></table> 亜急性<table><tr><th>動物種</th><th>投与期間 投与経路</th><th>投与量 (mg/kg/日)</th><th>主な所見</th></tr><tr><td>ラット</td><td>3ヵ月間 強制経口</td><td>3, 30, 60, 120 無毒性量：3</td><td>30 mg/kg/日以上：糞便の変化、体重増加抑制、死亡及び全身状態悪化、リン脂質症、肝細胞肥大、雄性生殖器の変化 60 mg/kg/日以上：摂餌量減少、尿細管細胞壊死・拡張・円柱、骨格筋筋線維変性・筋線維化・単核細胞浸潤、雌性生殖器の変化</td></tr><tr><td>サル</td><td>3ヵ月間 強制経口</td><td>6, 12, 18/24* 無毒性量：6</td><td>12 mg/kg/日以上：リン脂質症 18/24 mg/kg/日：糞便の変化</td></tr></table> * 5週間の投与で明らかな毒性変化が認められなかったことから、投与6週から高用量群の投与量を18 mg/kg/日から24 mg/kg/日に増量した。			概略の致死量（mg/kg）	経口投与	腹腔内投与	マウス 雄	500	50	雌	500	50	ラット 雄	250	125	雌	500	50	サル 雌雄	≥250	試験実施せず	動物種	投与期間 投与経路	投与量 (mg/kg/日)	主な所見	ラット	3ヵ月間 強制経口	3, 30, 60, 120 無毒性量：3	30 mg/kg/日以上：糞便の変化、体重増加抑制、死亡及び全身状態悪化、リン脂質症、肝細胞肥大、雄性生殖器の変化 60 mg/kg/日以上：摂餌量減少、尿細管細胞壊死・拡張・円柱、骨格筋筋線維変性・筋線維化・単核細胞浸潤、雌性生殖器の変化	サル	3ヵ月間 強制経口	6, 12, 18/24* 無毒性量：6	12 mg/kg/日以上：リン脂質症 18/24 mg/kg/日：糞便の変化
概略の致死量（mg/kg）	経口投与	腹腔内投与																															
マウス 雄	500	50																															
雌	500	50																															
ラット 雄	250	125																															
雌	500	50																															
サル 雌雄	≥250	試験実施せず																															
動物種	投与期間 投与経路	投与量 (mg/kg/日)	主な所見																														
ラット	3ヵ月間 強制経口	3, 30, 60, 120 無毒性量：3	30 mg/kg/日以上：糞便の変化、体重増加抑制、死亡及び全身状態悪化、リン脂質症、肝細胞肥大、雄性生殖器の変化 60 mg/kg/日以上：摂餌量減少、尿細管細胞壊死・拡張・円柱、骨格筋筋線維変性・筋線維化・単核細胞浸潤、雌性生殖器の変化																														
サル	3ヵ月間 強制経口	6, 12, 18/24* 無毒性量：6	12 mg/kg/日以上：リン脂質症 18/24 mg/kg/日：糞便の変化																														

副作用	副作用発現率	臨床検査値異常発現率
	国内第Ⅲ相プラセボ対照試験	国内第Ⅲ相プラセボ対照試験
	傾眠 1.7% (13/787例) 口渇 0.5% (4/787例) 肝機能異常 0.3% (2/787例) 全発現率 4.7% (37/787例)	尿中蛋白陽性 0.5% (4/787例) 白血球数増加 0.4% (3/787例) 血中コレステロール増加 0.3% (2/787例) γ-GTP 増加 0.3% (2/787例) 全発現率 1.8% (14/787例)
会社	MSD 株式会社 製剤：輸入、製造	

CTD 第 1 部

1.12 添付資料一覧

MSD 株式会社

1.12 添付資料一覧

1.12.1 添付資料一覧表

- 3 第3部（モジュール3）：品質に関する文書
- 3.2 データ又は報告書
 - 3.2.S Drug Substance
 - 3.2.S.1 General Information
 - 3.2.S.1.1 Nomenclature
 - 3.2.S.1.2 Structure
 - 3.2.S.1.3 General Properties
 - 3.2.S.2 Manufacture
 - 3.2.S.2.1 Manufacturer(s)
 - 3.2.S.2.2 Description of Manufacturing Process and Process Controls
 - 3.2.S.2.3 Control of Materials
 - 3.2.S.2.4 Controls of Critical Steps and Intermediates
 - 3.2.S.2.5 Process Validation and/or Evaluation
 - 3.2.S.2.6 Manufacturing Process Development
 - 3.2.S.3 Characterization
 - 3.2.S.3.1 Elucidation of Structure and Other Characteristics
 - 3.2.S.3.2 Impurities
 - 3.2.S.4 Control of Drug Substance
 - 3.2.S.4.1 Specification
 - 3.2.S.4.2 Analytical Procedures
 - 3.2.S.4.2.1 Analytical Procedures - Assay and Impurities
 - 3.2.S.4.2.2 Analytical Procedures - Residual Solvents by GC
 - 3.2.S.4.2.3 Analytical Procedures - Compendial Tests
 - 3.2.S.4.2.4 Analytical Procedures - Particle Size Distribution
 - 3.2.S.4.2.5 Analytical Procedures - Form II Polymorph Content
 - 3.2.S.4.3 Validation of Analytical Procedures
 - 3.2.S.4.3.1 Validation of Analytical Procedures - Assay and Impurities by HPLC
 - 3.2.S.4.3.2 Validation of Analytical Procedures - Residual Solvents
 - 3.2.S.4.3.3 Validation of Analytical Procedures - Particle Size Distribution
 - 3.2.S.4.3.4 Validation of Analytical Procedures - Form II Polymorph Content
 - 3.2.S.4.4 Batch Analyses
 - 3.2.S.4.5 Justification of Specification
 - 3.2.S.5 Reference Standards or Materials
 - 3.2.S.6 Container Closure System
 - 3.2.S.7 Stability

- 3.2.S.7.1 Stability Summary and Conclusions
- 3.2.S.7.2 Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment
- 3.2.S.7.3 Stability Data
- 3.2.P Drug Product
 - 3.2.P.1 Description and Composition of the Drug Product
 - 3.2.P.2 Pharmaceutical Development
 - 3.2.P.2.1 Components of the Drug Product
 - 3.2.P.2.2 Drug Product
 - 3.2.P.2.3 Manufacturing Process Development
 - 3.2.P.2.4 Container Closure System
 - 3.2.P.2.5 Microbiological Attributes
 - 3.2.P.2.6 Compatibility
 - 3.2.P.3 Manufacture
 - 3.2.P.3.1 Manufacturer(s)
 - 3.2.P.3.2 Batch Formula
 - 3.2.P.3.3 Description of Manufacturing Process and Process Controls
 - 3.2.P.3.4 Controls of Critical Steps and Intermediates
 - 3.2.P.3.5 Process Validation and/or Evaluation
 - 3.2.P.4 Control of Excipients
 - 3.2.P.4.1 Specifications
 - 3.2.P.4.2 Analytical Procedures
 - 3.2.P.4.3 Validation of Analytical Procedures
 - 3.2.P.4.4 Justification of Specifications
 - 3.2.P.4.5 Excipients of Human or Animal Origin
 - 3.2.P.4.6 Novel Excipients
 - 3.2.P.5 Control of Drug Product
 - 3.2.P.5.1 Specification(s)
 - 3.2.P.5.2 Analytical Procedures
 - 3.2.P.5.2.1 Analytical Procedures - Description by Visual
 - 3.2.P.5.2.2 Analytical Procedures - Assay, Content Uniformity, Degradation Products, and Identity by HPLC
 - 3.2.P.5.2.3 Analytical Procedures - Dissolution by UV
 - 3.2.P.5.2.4 Analytical Procedures - Moisture Content
 - 3.2.P.5.3 Validation of Analytical Procedures
 - 3.2.P.5.3.1 Validation of Analytical Procedures - Assay, Content Uniformity, Degradation Products, and Identity by HPLC
 - 3.2.P.5.3.2 Validation of Analytical Procedures - Dissolution by UV

- 3.2.P.5.3.3 Validation of Analytical Procedures –Moisture Content by KF
- 3.2.P.5.4 Batch Analyses
- 3.2.P.5.5 Characterization of Impurities
- 3.2.P.5.6 Justification of Specifications
- 3.2.P.6 Reference Standards or Materials
- 3.2.P.7 Container Closure System
- 3.2.P.8 Stability
 - 3.2.P.8.1 Stability Summary and Conclusion
 - 3.2.P.8.2 Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment
 - 3.2.P.8.3 Stability Data
- 3.2.A Appendices
 - 3.2.A.1 Facilities and Equipment
 - 3.2.A.2 Adventitious Agents Safety Evaluation
 - 3.2.A.3 Novel Excipients
- 3.2.R Regional Information

4 第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書

4.2 試験報告書

4.2.1 薬理試験

4.2.1.1 効力を裏付ける試験

添付資料番号	文書タイトル	著者	評価／参考の別
[資料4.2.1.1.1: PD01]	Biochemical characterization of desloratadine, a potent antagonist of the human histamine H ₁ receptor.	Anthes JC, Gilchrest H, Richard C, Eckel S, Hesk D, West RE Jr, et al.	参考資料
[資料4.2.1.1.2: D20843]	Biological properties of Sch 29851 and some of its metabolites.	Siegel MI.	評価資料 (既提出)
[資料4.2.1.1.3: PD02]	Preclinical pharmacology of desloratadine, a selective and nonsedating histamine H ₁ receptor antagonist. 1st communication: receptor selectivity, antihistaminic activity, and antiallergenic effects.	Kreutner W, Hey JA, Anthes J, Barnett A, Young S, Tozzi S.	評価資料 (既提出)
[資料4.2.1.1.4: D28097]	Antihistamine activity of loratadine and SCH 34117 in cynomolgus monkeys.	Young S.	評価資料
[資料4.2.1.1.5: D26677]	Onset of antihistamine activity of loratadine and Sch 34117.	Kreutner W.	評価資料 (既提出)
[資料4.2.1.1.6: PD03]	Inhibition of IgE- and non-IgE-mediated histamine release from human basophil leukocytes in vitro by a histamine H ₁ -antagonist, desethoxycarbonyl-loratadine.	Kleine-Tebbe J, Josties C, Frank G, Stalleicken D, Buschauer A, Schunack W, et al.	参考資料
[資料4.2.1.1.7: PD04]	Loratadine and desethoxycarbonyl-loratadine inhibit the immunological release of mediators from human FcεRI ⁺ cells.	Genovese A, Patella V, De Crescenzo G, De Paulis A, Spadaro G, Marone G.	参考資料
[資料4.2.1.1.8: PD05]	Pharmacological modulation of IL-6 and IL-8 secretion by the H ₁ -antagonist decarboethoxy-loratadine and dexamethasone by human mast and basophilic cell lines.	Lippert U, Krüger-Krasagakes S, Möller A, Kiessling U, Czarnetzki BM.	参考資料
[資料4.2.1.1.9: PD06]	Inhibition of cytokine generation and mediator release by human basophils treated with desloratadine.	Schroeder JT, Schleimer RP, Lichtenstein LM, Kreutner W.	参考資料
[資料4.2.1.1.10: PD07]	Inhibitory activity of loratadine and descarboxyethoxyloratadine on histamine-induced activation of endothelial cells.	Molet S, Gosset P, Lassalle P, Czarlewski W, Tonnel AB.	参考資料

4.2.1.2 副次的薬理試験

添付資料番号	文書タイトル	著者	評価／参考の別
[資料4.2.1.2.1: P5094]	Receptor binding studies in guinea pig brain and lung with SCH 29851.	Ahn HS, Sybertz EJ, Barnett A, Bullock JF.	評価資料 (既提出)
[資料4.2.1.2.2: D28718]	MDS Panlabs data on Sch 34117.	Kreutner W.	参考資料
[資料4.2.1.2.3: P5950]	Anticholinergic actions of loratadine, SCH 34117 and other antihistamines in spontaneously beating guinea pig right atria.	Watkins RW, Prioli NA, Sybertz EJ, Pickett CB.	評価資料
[資料4.2.1.2.4: D18275]	Antihistamine and CNS effects of SCH 34117, a N-descarboethoxy metabolite of SCH 29851.	Iorio LC, Barnett A.	評価資料
[資料4.2.1.2.5: PD08]	<i>In vivo</i> antimuscarinic actions of the third generation antihistaminergic agent, desloratadine.	Howell G 3rd, West L, Jenkins C, Lineberry B, Yokum D, Rockhold R.	参考資料

4.2.1.3 安全性薬理試験

添付資料番号	文書タイトル	著者	評価／参考の別
[資料4.2.1.3.1: PD09]	Preclinical pharmacology of desloratadine, a selective and nonsedating histamine H ₁ receptor antagonist. 2nd communication: lack of central nervous system and cardiovascular effects.	Kreutner W, Hey JA, Chiu P, Barnett A.	評価資料 (既提出)
[資料4.2.1.3.2: PD10]	Antihistamine activity, central nervous system and cardiovascular profiles of histamine H ₁ antagonists: comparative studies with loratadine, terfenadine and sedating antihistamines in guinea-pigs.	Hey JA, Del Prado M, Cuss FM, Egan RW, Sherwood J, Lin CC, et al.	評価資料 (既提出)
[資料4.2.1.3.3: PD11]	Comparative effects of loratadine and terfenadine on cardiac K ⁺ channels.	Ducic I, Ko CM, Shuba Y, Morad M.	参考資料 (既提出)
[資料4.2.1.3.4: PD12]	Interactions of the nonsedating antihistamine loratadine with a Kv1.5-type potassium channel cloned from human heart.	Lacerda AE, Roy ML, Lewis EW, Rampe D.	参考資料
[資料4.2.1.3.5: PD13]	Effect of descarboethoxyloratadine, the major metabolite of loratadine, on the human cardiac potassium channel Kv1.5.	Caballero R, Delpón E, Valenzuela C, Longobardo M, Franqueza L, Tamargo J.	参考資料
[資料4.2.1.3.6: 30418]	Report on the effect of IN-0132, IN-0133, IN-0049 and IN-0057 on two K currents, i _{Kr} and i _{K1} in rabbit ventricular myocytes.	Carmeliet E.	参考資料
[資料4.2.1.3.7: 30417]	Effects of IN 0132 on the Na ⁺ current in rabbit ventricular myocytes.	Carmeliet E.	参考資料
[資料4.2.1.3.8: 37646]	Effects of IN-0133 on electrophysiological and mechanical properties of guinea-pig ventricular muscle.	Mubagwa K, Carmeliet E.	参考資料 (既提出)
[資料4.2.1.3.9: 30523]	Effect of loratadine and its metabolite, descarboethoxyloratadine (DCL), on the QT interval in the isolated perfused rabbit heart model (Langendorff).	Woosley RL, Ebert SN.	参考資料
[資料4.2.1.3.10: P5429]	Effects of loratadine metabolites on cardiovascular function in rats.	Sybertz EJ, Barnett A, Bullock FJ.	評価資料 (既提出)
[資料4.2.1.3.11: 30650]	Effects of SCH 34117 on respiratory function in conscious rats.	Watkins RW, Davis HR, Chapman R, Strader C.	参考資料

添付資料番号	文書タイトル	著者	評価／参考の別
[資料4.2.1.3.12:P5430]	Acute toxicity and effects on behavior, neurological function, and autonomic function in mice of loratadine (SCH 29851) and the metabolites SCH 34117, SCH 45581, SCH 39090 and SCH 39091.	Iorio LC, Barnett A, Bullock FJ.	評価資料 (既提出)

4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験

該当資料なし

4.2.2 薬物動態試験

4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書

添付資料番号	文書タイトル	著者	評価／参考の別
[資料4.2.2.1.1:SN140]	SCH 29851 and SCH 34117: Validation of a gas liquid chromatographic method for the quantitative determination of SCH 29851 and SCH 34117 in mouse plasma.	Schering-Plough Research Institute	参考資料
[資料4.2.2.1.2:P6482]	Determination of loratadine and SCH 34117 in mouse plasma by gas chromatography.	Schering-Plough Research Institute	参考資料
[資料4.2.2.1.3:SN094]	SCH 29851/34117/45581: Validation of an HPLC-mass spectrometric method for the determination of SCH 29851, SCH 34117 and SCH 45581 in mouse plasma.	Schering-Plough Research Institute	参考資料
[資料4.2.2.1.4:SN141]	SCH 29851 and SCH 34117: Validation of a gas liquid chromatographic method for the quantitative determination of SCH 29851 and SCH 34117 in rat plasma.	Schering-Plough Research Institute	参考資料
[資料4.2.2.1.5:P6481]	Determination of loratadine and SCH 34117 in rat plasma by gas chromatography.	Schering-Plough Research Institute	参考資料
[資料4.2.2.1.6:SN092]	SCH 29851 and SCH 34117: Validation of a gas liquid chromatographic method for the determination of SCH 29851 and SCH 34117 in rat plasma.	Schering-Plough Research Institute	参考資料
[資料4.2.2.1.7:SN095]	SCH 29851/SCH 34117/SCH 45581: Validation of an HPLC-mass spectrometric method for the determination of SCH 29851, SCH 34117 and SCH 45581 in rat plasma.	Schering-Plough Research Institute	参考資料
[資料4.2.2.1.8:SN235]	SCH 29851 and SCH 34117: Validation of a gas liquid chromatographic method for the determination of SCH 29851 and SCH 34117 in rabbit plasma.	Schering-Plough Research Institute	参考資料
[資料4.2.2.1.9:SN096]	SCH 29851/34117/45581: Validation of an HPLC-mass spectrometric method for the determination of SCH 29851, SCH 34117 and SCH 45581 in rabbit plasma.	Schering-Plough Research Institute	参考資料
[資料4.2.2.1.10:SN142]	SCH 29851/SCH 34117: Validation of a gas liquid chromatographic method for the quantitative determination of SCH 29851 and SCH 34117 in cynomolgus monkey plasma.	Schering-Plough Research Institute	参考資料
[資料4.2.2.1.11:SN387]	SCH 29851: Validation of a gas liquid chromatographic method for the determination of SCH 29851 (loratadine) and SCH 34117 in cynomolgus monkey plasma.	Schering-Plough Research Institute	参考資料

添付資料番号	文書タイトル	著者	評価／参考の別
[資料 4.2.2.1.12:SN-097]	SCH 29851/SCH 34117/SCH 45581: Validation of an HPLC-mass spectrometric method for the determination of SCH 29851, SCH 34117 and SCH 45581 in monkey plasma.	Schering-Plough Research Institute	参考資料
[資料 4.2.2.1.13:SN-108]	SCH 45581: Validation of an HPLC-mass spectrometric method for the determination of total SCH 45581 in cynomolgus monkey plasma.	Schering-Plough Research Institute	参考資料

4.2.2.2 吸収

添付資料番号	文書タイトル	著者	評価／参考の別
[資料 4.2.2.2.1:SN-308]	SCH 34117: Pharmacokinetics, metabolism and excretion of ¹⁴ C-SCH 34117 following a single oral dose to the male and female mice.	Schering-Plough Research Institute	参考資料
[資料 4.2.2.2.2:SN-311]	SCH 29851: Pharmacokinetics, metabolism and excretion of ¹⁴ C-SCH 29851 following a single oral dose to the male and female mice.	Schering-Plough Research Institute	参考資料
[資料 4.2.2.2.3:SN-307]	SCH 34117: Pharmacokinetics, metabolism and excretion of ¹⁴ C-SCH 34117 following a single oral or intravenous dose to the male and female albino rat.	Schering-Plough Research Institute	参考資料
[資料 4.2.2.2.4:SN-310]	SCH 29851: Pharmacokinetics, metabolism and excretion of ¹⁴ C-SCH 29851 following a single oral dose to the male and female albino rat.	Schering-Plough Research Institute	参考資料
[資料 4.2.2.2.5:SN-309_9 8452]	SCH 34117: Pharmacokinetics, metabolism and excretion of ¹⁴ C-SCH 34117 following a single oral or intravenous dose to the male and female cynomolgus monkey.	Schering-Plough Research Institute	参考資料
[資料 4.2.2.2.6:SN-312_452]	SCH 29851: Pharmacokinetics, metabolism and excretion of ¹⁴ C-SCH 29851 following a single oral dose to the male and female cynomolgus monkey.	Schering-Plough Research Institute	参考資料
[資料 4.2.2.2.7:D25201]	Loratadine (SCH 29851): 28-day diet absorption study in male mice. (ロラタジン 申請資料へ-23)	Schering-Plough Research Institute	参考資料
[資料 4.2.2.2.8:SN-076]	SCH 29851: A 3-Week toxicokinetic study with SCH 29851 administered as a drug-diet mixture to male and female mice.	Schering-Plough Research Institute	参考資料
[資料 4.2.2.2.9:SN-078]	SCH 34117: A 3-week toxicokinetic study with SCH 29851 or SCH 34117 administered orally to male and female rats.	Kenilworth (NJ): Schering-Plough Research Institute	評価資料
[資料 4.2.2.2.10:P6938]	One-week oral (gavage) toxicokinetic study of SCH 34117 and loratadine (SCH 29851) in rats.	Schering-Plough Research Institute	評価資料
[資料 4.2.2.2.11:D25200]	Loratadine (SCH 29851): 28-day diet absorption study in male rats. (ロラタジン申 請資料へ-22)	Schering-Plough Research Institute	参考資料
[資料 4.2.2.2.12:SN-077]	SCH 29851: A 3-week toxicokinetic study with SCH 29851 administered as a drug-diet mixture to male and female rats.	Schering-Plough Research Institute	参考資料
[資料 4.2.2.2.13:SN-080]	SCH 34117: A 2-week toxicokinetic study with SCH 29851 or SCH 34117 administered orally to female New Zealand white rabbits.	Schering-Plough Research Institute	評価資料
[資料 4.2.2.2.14:SN-079]	SCH 34117: A 16 day toxicokinetic study with SCH 29851 or SCH 34117 administered orally to male and female cynomolgus monkeys.	Schering-Plough Research Institute	評価資料

4.2.2.3 分布

添付資料番号	文書タイトル	著者	評価／参考の別
[資料 4.2.2.3.1:SN[]215]	SCH 34117: <i>In vitro</i> binding of SCH 34117 to mouse, rat, monkey and human plasma proteins using ultrafiltration.	Schering-Plough Research Institute	参考資料
[資料 4.2.2.3.2:P5062]	Binding of SCH 29851 and SCH 34117 to human, rat and monkey plasma proteins.(ロラタジン申請資料へ-14)	Schering-Plough Research Institute	参考資料
[資料 4.2.2.3.3:SN[]306]	SCH 34117: A study of the tissue distribution of radioactivity in male and female Sprague Dawley rats and male Long Evans rats following a single oral dose of ¹⁴ C-SCH 34117.	Schering-Plough Research Institute	参考資料
[資料 4.2.2.3.4:P5117]	Placental transfer of ¹⁴ C-SCH 29851 in rats.(ロラタジン申請資料へ-13)	Schering-Plough Research Institute	参考資料

4.2.2.4 代謝

添付資料番号	文書タイトル	著者	評価／参考の別
[資料 4.2.2.4.1:D28407]	Summary of metabolic profiling (SCH 34117 and SCH 29851) data from SPRI pilot studies in rat, mouse and monkey.	Schering-Plough Research Institute	参考資料
[資料 4.2.2.4.2:SN[]304A]	SCH 34117: <i>in vitro</i> metabolism of SCH 29851 and SCH 34117 by rat, mouse, monkey, rabbit and human using hepatocytes, tissue slices and/or microsomes.	Schering-Plough Research Institute	参考資料
[資料 4.2.2.4.3:SN[]304B]	Interim report: <i>in vitro</i> incubations of SCH 34117 and SCH 29851 in rat and mouse liver microsomes and S9 fractions from normal and Aroclor-treated animals.	Schering-Plough Research Institute	参考資料
[資料 4.2.2.4.4:SN[]304C]	SCH 34117: Identification of human enzymes responsible for the metabolism of SCH 29851 and SCH 34117.	Schering-Plough Research Institute	参考資料

4.2.2.5 排泄

該当資料なし (4.2.2.2及び4.2.2.4として提出)

4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用 (非臨床)

添付資料番号	文書タイトル	著者	評価／参考の別
[資料 4.2.2.6.1:SN[]365]	SCH 29851: Characterization of the inhibition spectra of SCH 29851 (loratadine) and SCH 34117 (desloratadine) for five human cytochrome P-450 enzymes.	Schering-Plough Research Institute	参考資料
[資料 4.2.2.6.2:SN[]564]	SCH 29851: Characterization of the inhibition spectra of SCH 29851 (loratadine) SCH 34117 (desloratadine) and SCH 45581 (3-OH desloratadine) for five human cytochrome P-450 enzymes.	Schering-Plough Research Institute	参考資料
[資料 4.2.2.6.3:SN[]070]	SCH 34117: Evaluation of SCH 29851 (loratadine), SCH 34117 (desloratadine) and SCH 45581 (3-hydroxydesloratadine) as substrates for the multidrug resistance transporter enzyme MDR1 via ATP hydrolysis assay	Schering-Plough Research Institute	参考資料

添付資料番号	文書タイトル	著者	評価／参考の別
[資料 4.2.2.6.4:SN088]	SCH 34117: Inhibition of MDR1 mediated transport of selected substrates (rhodamine, daunomycin) by SCH 29851 (loratadine) and SCH 34117 (desloratadine) and SCH 45581 (3-hydroxydesloratadine).	Schering-Plough Research Institute	参考資料

4.2.2.7 その他の薬物動態試験

該当資料なし

4.2.3 毒性試験

4.2.3.1 単回投与毒性試験

添付資料番号	文書タイトル	著者	評価／参考の別
[資料4.2.3.1.1: P6771]	Acute oral (gavage) toxicity study of SCH 34117 in mice.	Schering-Plough Research Institute	評価資料
[資料4.2.3.1.2: A]	SCH 34117(SCH 29851の代謝物)のマウスにおける経口単回投与毒性試験.		参考資料
[資料4.2.3.1.3: P6772]	Acute intraperitoneal toxicity study of SCH 34117 in mice.	Schering-Plough Research Institute	評価資料
[資料4.2.3.1.4: P6769]	Acute oral (gavage) toxicity study of SCH 34117 in rats.	Schering-Plough Research Institute	評価資料
[資料4.2.3.1.5: P6770]	Acute intraperitoneal toxicity study of SCH 34117 in rats.	Schering-Plough Research Institute	評価資料
[資料4.2.3.1.6: P6808]	Oral (gavage) rising-dose tolerance study of SCH 34117 in cynomolgus monkeys.	Schering-Plough Research Institute	評価資料
[資料4.2.3.1.7: P6815]	Toxicokinetic study of single oral (gavage) doses of SCH 34117 or SCH 29851 in cynomolgus monkeys.	Schering-Plough Research Institute	評価資料

4.2.3.2 反復投与毒性試験

添付資料番号	文書タイトル	著者	評価／参考の別
[資料4.2.3.2.1: D18289]	Two-week oral safety profile study of SCH 34117 in rats.	Schering-Plough Research Institute	参考資料
[資料4.2.3.2.2: P6526]	Two-week oral (gavage) range-finding toxicity and toxicokinetic study of SCH 34117 and SCH 29851 in rats.	Schering-Plough Research Institute	参考資料
[資料4.2.3.2.3: P6965]	Four-week oral (gavage) toxicity study of SCH 34117 in rats.		評価資料
[資料4.2.3.2.4: P6973]	Three-month oral (gavage) toxicity study of SCH 34117 in rats.		評価資料
[資料4.2.3.2.5: P6527]	Two-week oral (gavage) range-finding toxicity study of SCH 34117 and SCH 29851 with toxicokinetics in cynomolgus monkeys.	Schering-Plough Research Institute	参考資料
[資料4.2.3.2.6: P6974]	Four-week oral (gavage) toxicity study of SCH 34117 in cynomolgus monkeys.		評価資料
[資料4.2.3.2.7: P6975]	Four-week oral (gavage) toxicity study of SCH 34117 in cynomolgus monkeys.		評価資料
[資料4.2.3.2.8: P6976]	Three-month oral (gavage) toxicity study of SCH 34117 in cynomolgus monkeys.		評価資料

4.2.3.3 遺伝毒性試験

4.2.3.3.1 In Vitro 試験

添付資料番号	文書タイトル	著者	評価／参考の別
[資料4.2.3.3.1.1: P6609]	Bacterial mutagenicity study of SCH 34117.	Schering-Plough Research Institute	評価資料
[資料4.2.3.3.1.2: P6692]	Chromosome aberration study of SCH 34117 in human peripheral blood lymphocytes.		評価資料

4.2.3.3.2 In Vivo 試験

添付資料番号	文書タイトル	著者	評価／参考の別
[資料4.2.3.3.2.1: P6912]	Mouse bone marrow erythrocyte micronucleus study of SCH 34117.	Schering-Plough Research Institute	評価資料

4.2.3.4 がん原性試験

4.2.3.4.1 長期がん原性試験

添付資料番号	文書タイトル	著者	評価／参考の別
[資料4.2.3.4.1.1: SN 253]	Three-month (diet) dose-range finding study of SCH 34117 in mice.	Schering-Plough Research Institute	参考資料
[資料4.2.3.4.1.2: SN 255]	24-month oral (diet) carcinogenicity study of SCH 34117 (desloratadine) in mice.	Schering-Plough Research Institute	評価資料

4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験

該当資料なし

4.2.3.4.3 その他の試験

該当資料なし

4.2.3.5 生殖発生毒性試験

4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

添付資料番号	文書タイトル	著者	評価／参考の別
[資料4.2.3.5.1.1: P6821]	Pilot oral (gavage) fertility study of SCH 34117 in rats.	Schering-Plough Research Institute	参考資料
[資料4.2.3.5.1.2: P6891]	Oral (gavage) fertility study of SCH 34117 in rats.	Schering-Plough Research Institute	評価資料
[資料4.2.3.5.1.3: SN 552]	Fertility study of SCH 34117 administered by oral gavage in male rats.		評価資料

4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験

添付資料番号	文書タイトル	著者	評価／参考の別
[資料4.2.3.5.2.1: P6718]	Pilot oral embryo-fetal development study of SCH 34117 in rats.	Schering-Plough Research Institute	参考資料
[資料4.2.3.5.2.2: P6922]	Oral (gavage) embryo-fetal developmental toxicity and toxicokinetic study of SCH 34117 in rats.	Schering-Plough Research Institute	評価資料

添付資料番号	文書タイトル	著者	評価／参考の別
[資料4.2.3.5.2.3: P6719]	Dose range-finding study of SCH 34117 in female rabbits.	Schering-Plough Research Institute	参考資料
[資料4.2.3.5.2.4: P6802]	Oral embryo-fetal development study of SCH 34117 in rabbits.	Schering-Plough Research Institute	評価資料

4.2.3.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

添付資料番号	文書タイトル	著者	評価／参考の別
[資料4.2.3.5.3.1: P6817]	Pilot (oral) perinatal and postnatal development study of SCH 34117 in rats.	Schering-Plough Research Institute	参考資料
[資料4.2.3.5.3.2: SN 117]	Oral perinatal and postnatal development Study of SCH 34117 in rats.	Schering-Plough Research Institute	評価資料

4.2.3.5.4 新生児を用いた試験

該当資料なし

4.2.3.6 局所刺激性試験

該当資料なし

4.2.3.7 その他の毒性試験

4.2.3.7.1 抗原性試験

該当資料なし

4.2.3.7.2 免疫毒性試験

該当資料なし

4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験

添付資料番号	文書タイトル	著者	評価／参考の別
[資料4.2.3.7.3.1: SN 488]	Seven-day oral (gavage) toxicity study of SCH 34117 in cynomolgus monkeys.		評価資料
[資料4.2.3.7.3.2: SN 558]	One-week oral (gavage) cardiovascular study of SCH 34117 in cynomolgus monkeys.	Schering-Plough Research Institute	評価資料

4.2.3.7.4 依存性試験

該当資料なし

4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験

添付資料番号	文書タイトル	著者	評価／参考の別
[資料4.2.3.7.5.1: SN 298]	Bacterial mutagenicity study of SCH 45581.	Schering-Plough Research Institute	評価資料
[資料4.2.3.7.5.2: SN 539]	Mouse bone marrow erythrocyte micronucleus study of SCH 45581.	Schering-Plough Research Institute	評価資料

4.2.3.7.6 不純物の毒性試験

添付資料番号	文書タイトル	著者	評価／参考の別
[資料4.2.3.7.6.1: SN 234]	One-month oral (gavage) toxicity study of SCH 34117 with impurities and degradants in rats.	Schering-Plough Research Institute	評価資料
[資料4.2.3.7.6.2: SN 074]	Three-month oral (gavage) toxicity study of SCH 34117 with degradants (SCH 26485, SCH 357130, SCH 446720 and SCH 446721) in rats.	Schering-Plough Research Institute	評価資料
[資料4.2.3.7.6.3: SN 235]	One-month oral (gavage) toxicity study of SCH 34117 with impurities and degradants in cynomolgus monkeys.	Schering-Plough Research Institute	評価資料
[資料4.2.3.7.6.4: SN 208]	Three-month oral (gavage) toxicity study of SCH 34117 with degradants (SCH 26485, SCH 357130, SCH 446720 and SCH 446721) in cynomolgus monkeys.	Schering-Plough Research Institute	評価資料
[資料4.2.3.7.6.5: SN 287]	Bacterial mutagenicity study of SCH 34117 with impurities and degradants.	Schering-Plough Research Institute	評価資料
[資料4.2.3.7.6.6: SN 134]	<i>Salmonella-escherichia</i> /mammalian-microsome reverse mutation assay with a confirmatory assay of SCH 34117 with degradants (SCH 26485), (SCH 446721), (SCH 446720), and (SCH 357130).		評価資料
[資料4.2.3.7.6.7: SN 241]	Chromosome aberration study of SCH 34117 with impurities and degradants in human peripheral blood lymphocytes.		評価資料
[資料4.2.3.7.6.8: SN 135]	Mouse bone marrow erythrocyte micronucleus study of SCH 34117 with degradants (SCH 26485), (SCH 446721), (SCH 446720) and (SCH 357130).		評価資料

4.2.3.7.7 その他の試験

該当資料なし

4.3 参考文献

添付資料番号	文書タイトル	著者	掲載誌
[資料4.3: 1]	39. Analyzing kinetic binding data.	Motulsky HJ, Christopoulos A.	In: Fitting models to biological data using linear and nonlinear regression. A practical guide to curve fitting. San Diego (CA): GraphPad Software, Inc.; 2003. p233-44.
[資料4.3: 2]	Coexpression of GMP-140 and PAF by endothelium stimulated by histamine or thrombin: a juxtacrine system for adhesion and activation of neutrophils.	Lorant DE, Patel KD, McIntyre TM, McEver RP, Prescott SM, Zimmerman GA.	J. Cell Biol. 1991;115:223-34.

添付資料番号	文書タイトル	著者	掲載誌
[資料4.3: 3]	Histamine induces IL-6 production by human endothelial cells.	Delneste Y, Lassalle P, Jeannin P, Joseph M, Tonnel AB, Gosset P.	Clin Exp Immunol. 1994;98:344-9.
[資料4.3: 4]	Histamine induces interleukin-8 secretion by endothelial cells.	Jeannin P, Delneste Y, Gosset P, Molet S, Lassalle P, Hamid Q, et al.	Blood. 1994;84:2229-33.
[資料4.3: 5]	In vivo occupation of cerebral histamine H ¹ -receptors evaluated with ³ H-mepyramine may predict sedative properties of psychotropic drugs.	Quach TT, Duchemin AM, Rose C, Schwartz JC.	Eur J Pharmacol. 1979;60:391-2.
[資料4.3: 6]	Pharmacokinetics of diphenhydramine and a demethylated metabolite following intravenous and oral administration.	Blyden GT, Greenblatt DJ, Scavone JM, Shader RI.	J Clin Pharmacol. 1986;26:529-33.
[資料4.3: 7]	Block of human cardiac Kv1.5 channels by loratadine: voltage-, time- and use-dependent block at concentrations above therapeutic levels.	Delpón E, Valenzuela C, Gay P, Franqueza L, Snyders DJ, Tamargo J.	Cardiovasc Res. 1997;35:341-50.
[資料4.3: 8]	Mechanism of block of a human cardiac potassium channel by terfenadine racemate and enantiomers.	Yang T, Prakash C, Roden DM, Snyders DJ.	Br J Pharmacol. 1995;115:267-74.
[資料4.3: 9]	Electrocardiographic effect of intravenous Sch 34117 (descarboethoxyloratadine, DCL) in the guinea pig.	Hey JA, Bryant M.	社内資料
[資料4.3: 10]	ヒスタミン.	前山一隆、渡邊建彦.	In: 田中千賀子、加藤隆一、編集者. NEW 薬理学. 第5版. 東京: 南江堂; 2007. p138-46.
[資料4.3: 11]	第3章 発症のメカニズム.	鼻アレルギー診療ガイドライン作成委員会.	In: 鼻アレルギー診療ガイドライン - 通年性鼻炎と花粉症 -. 第7版. 東京: ライフ・サイエンス; 2013. p14-6.
[資料4.3: 12]	Anti-inflammatory properties of desloratadine.	Agrawal DK.	Clin Exp Allergy. 2004;34:1342-8.
[資料4.3: 13]	Antiallergic activity of SCH 29851 in guinea pigs and rats.	Kreutner W, Siegel MI, Bullock FJ.	社内資料
[資料4.3: 14]	抗原抗体反応による histamine 遊離に対する loratadine の影響.	亀井千晃、杉本幸雄、山地雅子、高田美穂.	薬理と治療. 1996;24:49-52.
[資料4.3: 15]	Structural and functional aspects of the blood-brain barrier.	Begley DJ, Brightman MW.	Prog Drug Res. 2003;61:39-78.
[資料4.3: 16]	Drug efflux transporters in the CNS.	Sun H, Dai H, Shaik N, Elmquist WF.	Adv Drug Deliv Rev. 2003;55:83-105.
[資料4.3: 17]	Assessment of the first and second generation antihistamines brain penetration and role of P-glycoprotein.	Obradovic T, Dobson GG, Shingaki T, Kungu T, Hidalgo JJ.	Pharm Res. 2007;24:318-27.

添付資料番号	文書タイトル	著者	掲載誌
[資料4.3: 18]	P-glycoprotein limits the brain penetration of nonsedating but not sedating H ₁ -antagonists.	Chen C, Hanson E, Watson JW, Lee JS.	Drug Metab Dispos. 2003;31:312-8.
[資料4.3: 19]	Cardiac actions of antihistamines.	Woosley RL.	Annu Rev Pharmacol Toxicol. 1996;36:233-52.

5 第5部（モジュール5）：臨床試験報告書

5.2 全臨床試験一覧表

5.3 臨床試験報告書

5.3.1 生物薬剤学試験報告書

5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書

添付資料番号	文書タイトル	著者	評価／参考の別
[資料5.3.1.1.1: C98-215]	SCH 34117: Influence of Food on the Oral Bioavailability of SCH 34117 Tablets Administered to Healthy Subjects: A Two Way Crossover Study.	Schering-Plough Corporation	参考資料
[資料5.3.1.1.2: P01379]	SCH 34117: Influence of Food on the oral Bioavailability of Desloratadine and Fexofenadine Administered to Healthy Subjects Under Fed and Fasted Conditions: A Four-Way Crossover Study	Schering-Plough Corporation	参考資料

5.3.1.2 比較 BA 試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書

添付資料番号	文書タイトル	著者	評価／参考の別
[資料5.3.1.2.1: P00311]	SCH 34117: Bioavailability of Desloratadine Polymorphs Administered to Healthy Subjects: A Three-Way Crossover Study	Schering-Plough Corporation	参考資料

5.3.1.3 In Vitro-In Vivo の関連を検討した試験報告書

該当資料なし

5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書

添付資料番号	文書タイトル	著者	評価／参考の別
[資料5.3.1.4.1: SN97476]	SCH 29851 AND SCH 34117: VALIDATION OF A GAS LIQUID CHROMATOGRAPHIC METHOD FOR THE QUANTITATIVE DETERMINATION OF SCH 29851 AND SCH 34117 IN HUMAN PLASMA	PPD Pharmaco, Inc.	参考資料
[資料5.3.1.4.2: SN98133]	SCH 29851 AND SCH 34117: VALIDATION OF A GAS LIQUID CHROMATOGRAPHIC METHOD FOR THE QUANTITATIVE DETERMINATION OF SCH 29851 AND SCH 34117 IN HUMAN PLASMA	PPD Pharmaco, Inc.	参考資料
[資料5.3.1.4.3: SN98087]	SCH 29851/34117/45581: VALICATION OF AN HPLC-MASS SPECTROMETRIC METHOD FOR THE DETERMINATION OF SCH 29851, SCH 34117 AND SCH 45581 IN HUMAN PLASMA	PPD Pharmaco, Inc.	参考資料
[資料5.3.1.4.4: SN99049]	SCH 34117/45581: VALIDATION OF AN HPLC-MASS SPECTROMETRIC METHOD FOR THE DETERMINATION OF SCH 34117 AND SCH 45581 IN HUMAN PLASMA	PPD Pharmaco, Inc.	参考資料
[資料5.3.1.4.5: SN99105]	SCH 34117: VALICATION OF AN HPCL-MASS SPECTROMETRIC METHOD FOR THE DETERMINATION OF SCH 34117 AND SCH 45581 IN HUMAN PLASMA	Phoenix International Life Sciences, Inc.	参考資料

添付資料番号	文書タイトル	著者	評価／参考の別
[資料5.3.1.4.6: SN03383]	A 96-WELL LIQUID CHROMATOGRAPHIC-TANDEM MASS SPECTROMETRIC METHOD FOR THE DETERMINATION OF SCH 34117 AND SCH 45581 IN HUMAN PLASMA	Schering-Plough Research Institute	参考資料
[資料5.3.1.4.7: LCMS188.1]	Quantitation of Loratadine, Descarboethoxyloratadine, and 3OH-Descarboethoxyloratadine in Human Plasma via HPLC with MS/MS Detection	PPD	参考資料
[資料5.3.1.4.8: SN99109]	SCH 45581: VALIDATION OF AN HPCC-MASS SPECTROMETRIC METHOD FOR THE DETERMINATION OF TOTAL SCH 45581 IN HUMAN PLASMA	PPD Development, Inc.	参考資料
[資料5.3.1.4.9: SN00137]	VALIDATION OF A HIGH PERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHIC MASS SPECTROMETRIC METHOD FOR THE DETERMINATION OF FEXOFENADINE IN HUMAN PLASMA (HEPARIN)	Phoenix International Life Sciences, Inc.	参考資料
[資料5.3.1.4.10: SN99098]	DETERMINATION OF KETOCONAZOLE IN HUMAN PLASMA	PPD Pharmaco, Inc.	参考資料
[資料5.3.1.4.11: SN99242]	SCH 4322: VALICATION OF A HIGH PERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHIC MASS SPECTROMETRIC METHOD FOR THE DETERMINATION OF ERYTHROMYCIN IN HUMAN PLASMA (EDTA), AND CROSS-VALIDATION IN HUMAN PLASMA (HEPARIN)	Phoenix International Life Sciences, Inc.	参考資料
[資料5.3.1.4.12: SN00059]	VALIDATION OF A HIGH PERFORMANCE LIQUID CHROMATOGRAPHIC MASS SPECTROMETRIC METHOD FOR THE DETERMINATION OF AZITHROMYCIN IN HUMAN PLASMA (EDTA)	Phoenix International Life Sciences, Inc.	参考資料
[資料5.3.1.4.13: SN02092]	LC/MS/MS ANALYSIS OF FLUOXETINE AND NORFLUOXETINE IN SODIUM HEPARIN HUMAN PLASMA - METHOD VALIDATION REPORT	PPD Development, Inc.	参考資料

5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書

5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書

該当資料無し

5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書

該当資料無し

5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書

該当資料無し

5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書

5.3.3.1 健康被験者における PK 及び初期忍容性試験報告書

添付資料番号	文書タイトル	著者	評価／参考の別
[資料5.3.3.1.1: P191]	A Single and Multiple Dose Trial to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of MK-4117 in Healthy Japanese Subjects	MSD 株式会社	評価資料
[資料5.3.3.1.2: I97-248]	SCH 34117: Rising Single-Dose Safety and Tolerance of SCH 34117 in Healthy Volunteers	Schering-Plough Corporation	参考資料
[資料5.3.3.1.3: C98-013]	SCH 34117: Rising Multiple-Dose Safety and Tolerance of SCH 34117 in Healthy Volunteers	Schering-Plough Corporation	参考資料
[資料5.3.3.1.4: C98-214]	SCH 34117: Evaluation of the Dose-Proportionality, Linearity and Pharmacokinetics of Desloratadine Administered as an Oral Tablet to Healthy Adult Subjects	Schering-Plough Corporation	参考資料
[資料5.3.3.1.5: P00117]	SCH 34117: Evaluation of the Pharmacokinetics of Desloratadine and 3-OH Desloratadine	Schering-Plough Corporation	参考資料
[資料5.3.3.1.6: C98-097]	SCH 34117: The Absorption, Metabolism and Excretion of ¹⁴ C-SCH 34117 in Healthy Male Volunteers	Schering-Plough Corporation	参考資料

5.3.3.2 患者における PK 及び初期忍容性試験報告書 該当資料無し

5.3.3.3 内因性要因を検討した PK 試験報告書

添付資料番号	文書タイトル	著者	評価／参考の別
[資料5.3.3.3.1: C98-356]	SCH 34117: A Multiple-Dose Pharmacokinetic Evaluation of Desloratadine in Healthy Subjects Differing in Gender and Race	Schering-Plough Corporation	参考資料
[資料5.3.3.3.2: P00275]	SCH 34117: Multiple-Dose Pharmacokinetics of Desloratadine and 3-OH Desloratadine in Healthy Subjects	Schering-Plough Corporation	参考資料
[資料5.3.3.3.3: P01228]	SCH 34117: Single-dose Pharmacokinetic Study of Desloratadine Tablet in Healthy Pediatric Volunteers Age 12-17 Years and Healthy Adults Age 18-45 Years	Schering-Plough Corporation	参考資料
[資料5.3.3.3.4: C98-354]	SCH 34117: Single-Dose Pharmacokinetics In Subjects With Various Degrees of Chronic Liver Disease	Schering-Plough Corporation	参考資料
[資料5.3.3.3.5: P00272]	SCH 34117: Multiple-Dose Pharmacokinetics of Desloratadine in Subjects With Moderate Hepatic Impairment	Schering-Plough Corporation	参考資料
[資料5.3.3.3.6: C98-355]	SCH 34117: Single Dose Pharmacokinetics of SCH 34117 in Subjects With Various Degrees of Chronic Renal Insufficiency	Schering-Plough Corporation	参考資料
[資料5.3.3.3.7: P03312]	SCH 34117: The Multiple-Dose Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Desloratadine in Subjects With Mild to Severe Renal Insufficiency	Schering-Plough Corporation	参考資料

5.3.3.4 外因性要因を検討した PK 試験報告書

添付資料番号	文書タイトル	著者	評価／参考の別
[資料5.3.3.4.1: C98-352]	SCH 34117: Evaluation of the Pharmacokinetics and Electrocardiographic Pharmacodynamics of Desloratadine with Concomitant Administration of Ketoconazole	Schering-Plough Corporation	参考資料

添付資料番号	文書タイトル	著者	評価／参考の別
[資料5.3.3.4.2: P01429]	SCH 34117: Evaluation of the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Fexofenadine and Desloratadine With Concomitant Administration of Ketoconazole	Schering-Plough Corporation	参考資料
[資料5.3.3.4.3: C98-353]	SCH 34117: Evaluation of the Pharmacokinetics and Electrocardiographic Pharmacodynamics of Desloratadine with Concomitant Administration of Erythromycin	Schering-Plough Corporation	参考資料
[資料5.3.3.4.4: P01381]	SCH 34117: Evaluation of the Pharmacokinetics and Electrocardiographic Pharmacodynamics of Desloratadine With Concomitant Administration of Azithromycin	Schering-Plough Corporation	参考資料
[資料5.3.3.4.5: P01378]	SCH 34117: Evaluation of the Pharmacokinetics and Electrocardiographic Pharmacodynamics of Desloratadine With Concomitant Administration of Prozac®	Schering-Plough Corporation	参考資料
[資料5.3.3.4.6: P01868]	SCH 34117: Evaluation of the Pharmacokinetics and Electrocardiographic Pharmacodynamics of Desloratadine With Concomitant Administration of Cimetidine	Schering-Plough Corporation	参考資料
[資料5.3.3.4.7: P01380]	SCH 34117: Influence of Grapefruit Juice on the Oral Bioavailability of Desloratadine and Fexofenadine Administered to Healthy Subjects: A Four-Way Crossover Study	Schering-Plough Corporation	参考資料

5.3.3.5 ポピュレーション PK 試験報告書

該当資料無し

5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書

5.3.4.1 健康被験者における PD 試験及び PK/PD 試験報告書

添付資料番号	文書タイトル	著者	評価／参考の別
[資料5.3.4.1.1: P01196]	SCH 34117: A Study Evaluating the Suppression of Wheal and Flare Following Multiple-Dose Administration of Desloratadine (5 mg) to Normal Volunteers	Schering-Plough Corporation	参考資料
[資料5.3.4.1.2: P01426]	SCH 34117: A Six Month Study Evaluating the Suppression of Wheal and Flare Following Multiple-Dose Administration of Desloratadine (5 mg) to Subjects With Allergic Conditions	Schering-Plough Corporation	参考資料
[資料5.3.4.1.3: C98-357]	SCH 34117: Evaluation of the Electrocardiographic Pharmacodynamic Effects Following Administration of Multiple High-doses of SCH 34117	Schering-Plough Corporation	参考資料
[資料5.3.4.1.4: I98-552]	Comparative Effects of Desloratadine (SCH 34117), Diphenhydramine and Placebo on Actual Driving Performance and Psychometric Measurements	Schering-Plough Corporation	参考資料
[資料5.3.4.1.5: C98-335]	Comparative Effects of SCH 34117, Cetirizine, Diphenhydramine and Placebo on Daytime Somnolence and Performance Measures	Schering-Plough Corporation	参考資料
[資料5.3.4.1.6: C98-606]	Comparative Effects of SCH 34117, Cetirizine, Diphenhydramine and Placebo on Multiple Sleep Latency Test, Microsleeps and Performance Measures	Schering-Plough Corporation	参考資料

添付資料番号	文書タイトル	著者	評価／参考の別
[資料5.3.4.1.7: P00090]	Effects of a Single Dose of Desloratadine (SCH 34117) on Flying Ability in Healthy Volunteers Under Conditions of Simulated Cabin Pressure	Schering-Plough Corporation	参考資料
[資料5.3.4.1.8: C98-551]	Comparative Effects of SCH 34117 and Placebo With and Without Alcohol on Performance Measures	Schering-Plough Corporation	参考資料

5.3.4.2 患者における PD 試験及び PK/PD 試験報告書
該当資料なし

5.3.5 有効性及び安全性試験報告書

5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書

添付資料番号	文書タイトル	著者	評価／参考の別
[資料5.3.5.1.1: P200]	日本人の通年性アレルギー性鼻炎患者を対象としたデスロラタジン2用量の有効性及び安全性をプラセボと比較し評価するための第Ⅲ相試験	MSD 株式会社	評価資料
[資料5.3.5.1.2: P204]	日本人の季節性アレルギー性鼻炎患者を対象としたデスロラタジンの有効性及び安全性をプラセボと比較し評価するための第Ⅲ相試験	MSD 株式会社	評価資料
[資料5.3.5.1.3: P201]	日本人の慢性蕁麻疹患者を対象としたデスロラタジン2用量の有効性及び安全性をプラセボと比較し評価するための第Ⅲ相試験	MSD 株式会社	評価資料
[資料5.3.5.1.4: C98-001]	Dose Ranging Study of SCH 34117 in the Treatment of Patients with Seasonal Allergic Rhinitis	Schering-Plough Corporation	参考資料
[資料5.3.5.1.5: C98-223]	EFFICACY AND SAFETY OF SCH 34117 IN SUBJECTS WITH SEASONAL ALLERGIC RHINITIS	Schering-Plough Corporation	参考資料
[資料5.3.5.1.6: C98-224]	EFFICACY AND SAFETY OF SCH 34117 IN SUBJECTS WITH SEASONAL ALLERGIC RHINITIS	Schering-Plough Corporation	参考資料
[資料5.3.5.1.7: C98-225]	EFFICACY AND SAFETY OF SCH 34117 IN PATIENTS WITH SEASONAL ALLERGIC RHINITIS (FOUR WEEKS OF TREATMENT)	Schering-Plough Corporation	参考資料
[資料5.3.5.1.8: P02401]	A PILOT STUDY OF THE EFFECT OF DESLORATADINE (SCH 34117) ON NASAL CONGESTION IN A SUBSET OF SUBJECTS WITH SEASONAL ALLERGIC RHINITIS	Schering-Plough Corporation	参考資料
[資料5.3.5.1.9: P00383]	EFFICACY AND SAFETY OF DESLORATADINE (SCH 34117) COMPARED TO CETIRIZINE IN THE TREATMENT OF SUBJECTS WITH SEASONAL ALLERGIC RHINITIS	Schering-Plough Corporation	参考資料
[資料5.3.5.1.10: P00384]	EFFICACY AND SAFETY OF DESLORATADINE (SCH 34117) AND CETIRIZINE IN THE TREATMENT OF SUBJECTS WITH SEASONAL ALLERGIC RHINITIS	Schering-Plough Corporation	参考資料

添付資料番号	文書タイトル	著者	評価／参考の別
[資料5.3.5.1.11: P01546]	A PHASE III, DOUBLE-BLIND, DOUBLE DUMMY, PLACEBO-CONTROLLED COMPARISON OF THE SAFETY AND EFFICACY OF DESLORATADINE VS. FEXOFENADINE VS. PLACEBO IN THE TREATMENT OF SUBJECTS WITH SEASONAL ALLERGIC RHINITIS	Schering-Plough Corporation	参考資料
[資料5.3.5.1.12: P01376]	EFFICACY AND SAFETY OF DESLORATADINE 5 MG TABLET IN THE TREATMENT OF SUBJECTS 12 TO 17 YEARS OF AGE WITH SEASONAL ALLERGIC RHINITIS	Schering-Plough Corporation	参考資料
[資料5.3.5.1.13: P04258]	PILOT EFFICACY AND SAFETY FIELD TRIAL OF DESLORATADINE ADMINISTERED CONCOMITANTLY WITH OXYBUTYNIN, IN SUBJECTS WITH SEASONAL ALLERGIC RHINITIS AND POST-NASAL DRIP	Schering-Plough Corporation	参考資料
[資料5.3.5.1.14: P00214]	EFFICACY AND SAFETY OF DESLORATADINE (SCH 34117) IN SUBJECTS WITH SEASONAL ALLERGIC RHINITIS AND CONCURRENT ASTHMA	Schering-Plough Corporation	参考資料
[資料5.3.5.1.15: P00215]	EFFICACY AND SAFETY OF DESLORATADINE (SCH 34117) IN SUBJECTS WITH SEASONAL ALLERGIC RHINITIS AND CONCURRENT ASTHMA	Schering-Plough Corporation	参考資料
[資料5.3.5.1.16: P00372]	EFFICACY AND SAFETY OF DESLORATADINE (SCH 34117) IN THE PROPHYLAXIS OF SUBJECTS WITH SEASONAL ALLERGIC RHINITIS	Schering-Plough Corporation	参考資料
[資料5.3.5.1.17: P00375]	EFFICACY AND SAFETY OF DESLORATADINE (SCH 34117) IN THE PROPHYLAXIS OF SUBJECTS WITH SEASONAL ALLERGIC RHINITIS	Schering-Plough Corporation	参考資料
[資料5.3.5.1.18: P00218]	EFFICACY AND SAFETY OF DESLORATADINE (SCH 34117) IN PATIENTS WITH PERENNIAL ALLERGIC RHINITIS	Schering-Plough Corporation	参考資料
[資料5.3.5.1.19: P00219]	EFFICACY AND SAFETY OF DESLORATADINE (SCH 34117) VERSUS PLACEBO IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH PERENNIAL ALLERGIC RHINITIS	Schering-Plough Corporation	参考資料
[資料5.3.5.1.20: P02772]	A DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED STUDY OF THE EFFECT OF DESLORATADINE IN SUBJECTS WITH PERENNIAL ALLERGIC RHINITIS (PAR)	Schering-Plough Corporation	参考資料
[資料5.3.5.1.21: P04683]	DOUBLE-BLIND, RANDOMIZED, PLACEBO-CONTROLLED, PARALLEL-GROUP, MULTICENTER/MULTINATIONAL, EFFICACY AND SAFETY STUDY OF DESLORATADINE 5 MG IN THE TREATMENT OF SUBJECTS WITH ALLERGIC RHINITIS WHO MEET THE CRITERIA FOR INTERMITTENT ALLERGIC RHINITIS (IAR) (SCH 34117)	Schering-Plough Corporation	参考資料

添付資料番号	文書タイトル	著者	評価／参考の別
[資料5.3.5.1.22: P04684]	DOUBLE-BLIND, RANDOMIZED, PLACEBO-CONTROLLED, PARALLEL-GROUP, MULTICENTER/ MULTINATIONAL, EFFICACY AND SAFETY STUDY OF DESLORATADINE (SCH 34117) 5 MG IN THE TREATMENT OF SUBJECTS WITH ALLERGIC RHINITIS WHO MEET THE CRITERIA FOR PERSISTENT ALLERGIC RHINITIS (PER)	Schering-Plough Corporation	参考資料
[資料5.3.5.1.23: P00355]	EFFICACY AND SAFETY OF DESLORATADINE (SCH 34117) + PSEUDOEPHEDRINE, BID, VERSUS ITS COMPONENTS IN THE TREATMENT OF SUBJECTS WITH SEASONAL ALLERGIC RHINITIS	Schering-Plough Corporation	参考資料
[資料5.3.5.1.24: P00362]	EFFICACY AND SAFETY OF DESLORATADINE (SCH 34117) + PSEUDOEPHEDRINE, BID, VERSUS ITS COMPONENTS IN THE TREATMENT OF SUBJECTS WITH SEASONAL ALLERGIC RHINITIS	Schering-Plough Corporation	参考資料
[資料5.3.5.1.25: P01434]	A STUDY OF THE EFFECT OF DESLORATADINE (SCH 34117) 5 MG AND PSEUDOEPHEDRINE 240 MG ON NASAL STUFFINESS IN SUBJECTS WITH SEASONAL ALLERGIC RHINITIS	Schering-Plough Corporation	参考資料
[資料5.3.5.1.26: P01861]	A PLACEBO-AND ACTIVE-CONTROLLED EFFICACY AND SAFETY STUDY OF A ONCE-DAILY FIXED COMBINATION TABLET OF DESLORATADINE 5 MG/PSEUDOEPHEDRINE 120 MG (SCH 483 [5/120]) IN SUBJECTS WITH SEASONAL ALLERGIC RHINITIS	Schering-Plough Corporation	参考資料
[資料5.3.5.1.27: P01875]	EFFICACY AND SAFETY OF TWO FORMULATIONS OF SCH 483 5/240 MG COMPARED TO DESLORATADINE 5 MG AND PSEUDOEPHEDRINE 240 MG QD SUSTAINED RELEASE IN THE TREATMENT OF SUBJECTS WITH SEASONAL ALLERGIC RHINITIS	Schering-Plough Corporation	参考資料
[資料5.3.5.1.28: P01884]	EFFICACY AND SAFETY OF TWO FORMULATIONS OF SCH 483 5/240 MG COMPARED TO DESLORATADINE 5 MG AND PSEUDOEPHEDRINE 240 MG QD SUSTAINED RELEASE IN THE TREATMENT OF SUBJECTS WITH SEASONAL ALLERGIC RHINITIS	Schering-Plough Corporation	参考資料
[資料5.3.5.1.29: P00220]	EFFICACY AND SAFETY OF DESLORATADINE (SCH 34117) IN THE TREATMENT OF CHRONIC IDIOPATHIC URTICARIA	Schering-Plough Corporation	参考資料
[資料5.3.5.1.30: P00221]	EFFICACY AND SAFETY OF DESLORATADINE (SCH 34117) IN THE TREATMENT OF CHRONIC IDIOPATHIC URTICARIA	Schering-Plough Corporation	参考資料
[資料5.3.5.1.31: P00223]	EFFICACY AND SAFETY OF DESLORATADINE (SCH 34117) IN THE TREATMENT OF ATOPIC DERMATITIS (AD)	Schering-Plough Corporation	参考資料

添付資料番号	文書タイトル	著者	評価／参考の別
[資料5.3.5.1.32: P00224]	EFFICACY AND SAFETY OF DESLORATADINE (SCH 34117) IN THE TREATMENT OF ATOPIC DERMATITIS (AD)	Schering-Plough Corporation	参考資料
[資料5.3.5.1.33: P04849]	A STUDY OF THE EFFICACY, SAFETY, AND QUALITY OF LIFE (QOL) IN PATIENTS WITH CHRONIC IDIOPATHIC URTICARIA DOSED WITH AERIUS (SCH 34117, DESLORATADINE) TABLETS (5 mg, 10 mg, OR 20 mg ONCE DAILY)	Schering-Plough Corporation	参考資料

5.3.5.2 非対照試験報告書

添付資料番号	文書タイトル	著者	評価／参考の別
[資料5.3.5.2.1: P202]	湿疹・皮膚炎及び皮膚そう痒症患者を対象と したデスロラタジンの有効性及び安全性を 検討するための多施設共同、非盲検、第Ⅲ相 長期投与試験	MSD 株式会社	評価資料

5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書

該当資料なし

5.3.5.4 その他の試験報告書

該当資料なし

5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書

添付資料番号	文書タイトル	著者	評価／参考の別
[資料5.3.6.1: CSS]	Comprehensive Safety Summary	Merck Sharp & Dohme Corp., A Subsidiary of Merck & Co., Inc.	参考資料
[資料5.3.6.2: PSUR-AR]	Desloratadine PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT ADDENDUM REPORT (AR)	Merck Sharp & Dohme Corp., A Subsidiary of Merck & Co., Inc.	参考資料
[資料5.3.6.3: PSUR_1]	PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT FOR: DESLORATADINE	Schering-Plough Research Institute	参考資料
[資料5.3.6.4: PSUR_2]	PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT FOR: DESLORATADINE TABLETS	Schering-Plough Research Institute	参考資料
[資料5.3.6.5: PSUR_3]	PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT FOR: Desloratadine	Schering-Plough Research Institute	参考資料
[資料5.3.6.6: PSUR_4]	PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT FOR: Desloratadine Tablets and Syrup	Schering-Plough Research Institute	参考資料
[資料5.3.6.7: PSUR_5]	FIFTH PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT FOR: DESLORATADINE	Schering-Plough Research Institute	参考資料
[資料5.3.6.8: PSUR_6]	SIXTH PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT Desloratadine	Schering-Plough Research Institute	参考資料
[資料5.3.6.9: PSUR_7]	SEVENTH PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT Desloratadine Formulations	Schering-Plough Research Institute	参考資料
[資料5.3.6.10: PSUR_8]	EIGHTH PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT	Schering-Plough Research Institute	参考資料

添付資料番号	文書タイトル	著者	評価／参考の別
[資料5.3.6.11: SAR]	重篤な副作用の一覧	MSD 株式会社	参考資料

5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録

5.4 参考文献

添付資料番号	文書タイトル	著者	掲載誌
[資料5.4: 1]	蕁麻疹診療ガイドライン.	秀道広、森田栄伸、古川福実、他.	日本皮膚科学会雑誌 2011; 121: 1339-88.
[資料5.4: 2]	本邦における皮膚科受診患者の多施設横断四季別全国調査.	古江増隆、山崎雙次、神保孝一、他.	日本皮膚科学会雑誌 2009; 119: 1795-1809.
[資料5.4: 3]	平成23年 患者調査（傷病分類編）.	厚生労働省大臣官房統計情報部.	厚生労働省大臣官房統計情報部. http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/kanja/10syobyoyo/dl/h23syobyoyo.pdf , (参照 2015-08-14)
[資料5.4: 4]	平成23年患者調査 上巻第63表[総患者数、性・年齢階級×傷病小分類別].	厚生労働省大臣官房統計情報部.	厚生労働省大臣官房統計情報部. http://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/Csvdl.do?sinfid=000017030904 , (参照 2015-08-15)
[資料5.4: 5]	アトピー性皮膚炎診療ガイドライン.	古江増隆、佐伯秀久、古川福実、他.	日本皮膚科学会雑誌 2009; 119: 1515-34.
[資料5.4: 6]	慢性痒疹診断ガイドライン.	佐藤貴浩、横関博雄、片山一朗、他.	日本皮膚科学会雑誌 2012; 122: 1-16.
[資料5.4: 7]	通年性アレルギー性鼻炎に対する Loratadine の臨床評価—長期投与による有効性、安全性の検討—.	奥田稔、戸川清、安藤英樹、他.	耳鼻咽喉科展望 1992;35:補1:13-26.
[資料5.4: 8]	慢性蕁麻疹に対する Loratadine の長期投与試験.	久木田淳、原田昭太郎、大河原章、他.	臨床医薬 1990; 6: 2457-68.
[資料5.4: 9]	第8章 アトピー性皮膚炎の薬物療法.	一般社団法人日本アレルギー学会 アトピー性皮膚炎ガイドライン専門部会	アトピー性皮膚炎ガイドライン2012. 協和企画;2012.p61-80.
[資料5.4: 10]	痒みのメカニズムの考え方—EBM に基づいた痒みに対する治療戦略—.	佐藤伸一	日本臨床皮膚科医会雑誌 2010; 27: 14-26.
[資料5.4: 11]	アレルギー性鼻炎における治験の問題点.	岡野光博	アレルギー・免疫 2012; 19: 1693-1700.

添付資料番号	文書タイトル	著者	掲載誌
[資料5.4: 12]	米国添付文書: ERYTHROMYCIN- erythromycin tablet, film coated.	Arbor Pharmaceuticals, Inc.	米国添付文書: ERYTHROMYCIN- erythromycin tablet, film coated. (Revised: 7/2014). http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/getFile.cfm?setid=ca1326d6-c5c6-4572-96b6-e56cd944799c&type=pdf&name=ca1326d6-c5c6-4572-96b6-e56cd944799c . (参照 2015-08-24)
[資料5.4: 13]	Assessing satisfaction with desloratadine and fexofenadine in allergy patients who report dissatisfaction with loratadine.	Glass DJ, Harper AS.	BMC Fam Pract. 2003;4:10. http://www.biomedcentral.com/content/pdf/1471-2296-4-10.pdf , (accessed 2015-08-27)
[資料5.4: 14]	Non-Interventional Study Comparing Treatment Satisfaction in Patients Treated with Antihistamines.	De Vos C, Mitchev K, Pinelli ME, et al.	Clin Drug Investig. 2008;28:221-30.
[資料5.4: 15]	Safety and Efficacy of Desloratadine in Subjects with Seasonal Allergic Rhinitis or Chronic Urticaria. Results of Four Postmarketing Surveillance Studies.	Bachert C, Maurer M.	Clin Drug Investig. 2010;30:109-22.
[資料5.4: 16]	Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update.	Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, et al.	Allergy. 2008; 63 Suppl 86:8-160.
[資料5.4: 17]	Positioning of antihistamines in the Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines	Mullol J.	Clinical & Experimental Allergy Reviews. 2012; 12: 17-26.
[資料5.4: 18]	The EAACI/GA ² LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update	Zuberbier T, Aberer W, Asero R, et al.	Allergy. 2014;69:868-87.
[資料5.4: 19]	クラリチン®錠10mg、クラリチン®レディタブ®錠10mg 添付文書 2015年6月改訂(第14版)	MSD 株式会社 (製造販売元)、バイエル薬品株式会社 (販売元)	バイエル薬品株式会社. http://www.bayer-hv.jp/hv/files/pdf.php/150601_CLA_tr_C4_tebun.pdf?id=1c1a2f2cda4d647bd55e1923a9b5e4f2e . (参照 2015-08-14).
[資料5.4: 20]	鼻アレルギーの全国疫学調査2008(1998年との比較) —耳鼻咽喉科医およびその家族を対象として—	馬場廣太郎、中江公裕	Prog. Med. 2008; 28: 2001-12.
[資料5.4: 21]	SCH 34117: Evaluation of the electrocardiographic pharmacodynamic effects following administration of multiple high-doses of SCH 34117 with blinded third party reading of the electrocardiographs	Schering-Plough Corporation	社内資料
[資料5.4: 22]	List of Clinical studies which are not included in This Filing		社内資料
[資料5.4: 23]	ロラタジンの小児及び成人患者における母集団薬物動態の検討 試験報告書(試験実施計画書番号: P05539)	シェリング・プラウ株式会社	社内資料

添付資料番号	文書タイトル	著者	掲載誌
[資料5.4: 24]	Adult and paediatric poor metabolisers of desloratadine: an assessment of pharmacokinetics and safety	Prenner B, Kim K, Gupta S, et al.	Expert Opin Drug Saf. 2006;5(2):211-23.
[資料5.4: 25]	Identification of Human UDP-Glucuronosyltransferase Enzyme(s) Responsible for the Glucuronidation of 3-Hydroxydesloratadine	Ghosal A, Yuan Y, Hapangama N, et al.	Biopharm Drug Dispos. 2004;25(6):243-52.
[資料5.4: 26]	Disposition of loratadine in healthy volunteers.	Ramanathan R, Reyderman L, Kulmatycki K, et al.	Xenobiotica. 2007;37:753-69.
[資料5.4: 27]	Excretion of Loratadine in Human Breast Milk.	Hilbert J, Radwanski E, Affrime MB, et al.	J Clin Pharmacol. 1988;28:234-9.
[資料5.4: 28]	SCH 34117: EVALUATION OF THE PHARMACOKINETICS AND ELECTROCARDIOGRAPHIC PHARMACOKYNAMICS OF DESLORATADINE WITH CONCOMITANT ADMINISTRATION OF CIMETIDINE (P01430)	Schering-Plough Corporation	社内資料
[資料5.4: 29]	第1 章 定義, 分類.	鼻アレルギー診療ガイドライン作成委員会	鼻アレルギー診療ガイドライン-通年性鼻炎と花粉症- 2013年版(改訂第7 版). ライフ・サイエンス;2013.p2-5.
[資料5.4: 30]	第2 章 疫学.	鼻アレルギー診療ガイドライン作成委員会	鼻アレルギー診療ガイドライン-通年性鼻炎と花粉症- 2013年版(改訂第7 版). ライフ・サイエンス;2013.p7-12.
[資料5.4: 31]	第3 章 発症のメカニズム.	鼻アレルギー診療ガイドライン作成委員会	鼻アレルギー診療ガイドライン-通年性鼻炎と花粉症- 2013年版(改訂第7 版). ライフ・サイエンス;2013.p13-16.
[資料5.4: 32]	第4 章 検査・診断.	鼻アレルギー診療ガイドライン作成委員会	鼻アレルギー診療ガイドライン-通年性鼻炎と花粉症- 2013年版(改訂第7 版). ライフ・サイエンス;2013.p17-32.
[資料5.4: 33]	第5 章 治療.	鼻アレルギー診療ガイドライン作成委員会	鼻アレルギー診療ガイドライン-通年性鼻炎と花粉症- 2013年版(改訂第7 版). ライフ・サイエンス;2013.p33-63.
[資料5.4: 34]	第6 章 その他.	鼻アレルギー診療ガイドライン作成委員会	鼻アレルギー診療ガイドライン-通年性鼻炎と花粉症- 2013年版(改訂第7 版). ライフ・サイエンス;2013.p77-90.
[資料5.4: 35]	抗ヒスタミン薬が自動車運転等に与える影響に関する文献的検討.	木津純子, 福田博行, 堀誠治	医薬品相互作用研究. 2011; 34: 135-43.

添付資料番号	文書タイトル	著者	掲載誌
[資料5.4: 36]	抗ヒスタミン薬と自動車運転.	木津純子	Progress in Medicine 2012; 32: 1647-51.