

1. NAZIV LIJEKA

RINOLAN[®] sirup

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

5 ml (1 mala kašika) sirupa sadrži 5 mg loratadina.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Sirup.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Rinolan se indicira kod odraslih osoba za olakšanje simptoma povezanih sa sezonskim i dugotrajnim alergijskim rinitisom, kao što su kihanje, curenje iz nosa, svrbež, te osjećaj svrbeža i pečenja očiju. Indicira se osim toga i za olakšanje simptoma povezanih sa idiopatskom hroničnom urtikarijom. Kod djece starije od 2 godine, Rinolan se indicira za tretman simptoma sezonskog alergijskog rinitisa i alergijskih reakcija na koži kao što je idiopatska urtikarija.

4.2. Doziranje i način upotrebe

Odrasli i djeca starija od 12 godina: 10mg (dvije male kašike) sirupa jednom dnevno.

Djeca od 2 do 12 godina:

Tjelesne težine > 30 kg: 10mg (dvije male kašike) sirupa jednom dnevno.

Tjelesne težine ≤ 30 kg: 5mg (jedna mala kašika) sirupa jednom dnevno.

Nije potrebno prilagođavanje doze u starijih bolesnika ili bolesnika s renalnom insuficijencijom.

Bolesnicima s jako oštećenom jetrenom funkcijom treba smanjiti početnu dozu lijeka (10 mg svaki drugi dan kod odraslih i djece teže od 30 kg), dok se u djece tjelesne težine ≤ 30 kg preporučuje početna doza od 5 mg svaki drugi dan.

U djece mlađe od 2 godine štetnost i efikasnost loratadina još nije utvrđena.

4.3. Kontraindikacije

Rinolan je kontraindiciran u bolesnika preosjetljivih na loratadin ili na ostale sastojke lijeka.

4.4. Posebna upozorenja i posebne mjere opreza pri upotrebi

Bolesnicima s teškim oštećenjem jetre Rinolan treba davati s oprezom.

Primjenu loratadina treba prekinuti najmanje 48 sata prije probnih testova na koži, jer antihistaminici mogu spriječiti ili smanjiti inače pozitivne reakcije prema indeksu osjetljivosti kože.

4.5. Interakcije s ostalim lijekovima i ostali oblici interakcija

Konkurentna primjena loratadina sa ketokonazolom, eritromicinom (inhibitori enzima podtipa-CYP3A4) ili cimetidinom (inhibitori CYP3A4 i CYP2D6) zdravim dobrovoljcima značajno povišuje nivo loratidina i njegovog metabolita deslorazadina u plazmi, ali ne izaziva klinički relevantne promjene EKG parametara, kliničkih laboratorijskih testova i sporednih djelovanja, te ne utiče na sigurnost primjene loratidina. Ova istraživanja su poduzeta na osnovu podataka da konkurentna terapija terfenadina i pojedinih antibiotika predstavlja faktor rizika u genezi EKG poremećaja, obzirom da metabolizam teče putem aktivnosti enzima citohroma P450-subtipa koji su inhibirani antibioticima, kao što je slučaj i sa loratadinom. Oksidativni metabolizam loratadina uključuje specifične enzime citohroma P450, primarno CYP3A4 i CYP2D6, enzime mikrozoma u humanoj jetri. U prisustvu inhibitora CYP3A4 enzima (ketokonazol) biotransformacija se odvija preko CYP2D6 enzima. Kinidin, flukonazol ili fluoksetin su poznati inhibitori P450 podtipa 3A4 ili 2D6.

U kliničkim kontrolisanim studijama sa uključenim odraslim i zdravim dobrovoljcima nađeno je da je nivo loratadina u plazmi povišen u konkomitantnoj terapiji loratadina u dozi 10 mg/dan tokom 10 dana i eritromicina (500 mg/8h) za 40%; cimetidina (300 mg/dan) za 103% i ketokonazola (200 mg/12h) za 307%. Nivo oslobođenog metabolita bio povišen u znatno nižem procentu i to: za 46% u kombinaciji sa eritromicinom; 6% sa cimetidinom i 73% sa ketokonazolom. Kod ispitanika nije bilo značajnih promjena u praćenim srčanim QTc intervalima, pojavi sedacije ili sinkopa. Na osnovu ovih studija se smatra da loratadin može sa sigurnošću biti koadministriran sa navedenim lijekovima. Izgleda da cimetidin ima inhibitorski efekat na metabolizam loratadina i da slabi klirens njegovog aktivnog metabolita, ali bez kliničke značajnosti. Ovi rezultati su u potpunosti potvrdili i nalaze predhodno provedenih studija interakcija loratadina, rađene na miševima.

U otvorenoj, uporednoj i unakrsnoj studiji u zdravih, odraslih dobrovoljaca u Meksiku pokazano je da je pojedinačna doza od 20 mg test formulacije loratadina bioekvivalentna referentnoj supstanci. Analiza je provedena na bazi stepena i veličine absorpcije, kada se paralelno loratadin primjeni sa ketokonazolom, ukupno u dozi 600mg/24 sata.

Interakcija loratadina (10 mg/dan) i claritromicina (500 mg/12^h) tokom 10 dana, praćena u 12 zdravih dobrovoljaca, pokazala je da claritromicin značajno povećava koncentraciju loratadina i njegovog aktivnog metabolita desloratadina u plazmi, najvjerovatnije inhibicijom oksidativnog metabolizma preko citohroma P450 3A-podtipa. Vrijednost maksimuma QTc intervala nakon 10 dana tretmana bio je nešto malo povišen (< 3%), dok nijedan QTc interval nije prelazio vrijednost od 439 ms. Povišene koncentracije loratadina i njegovog metabolita nisu asocirane sa

sporednim kardiovaskularnim efektima i autori zaključuju da se loratadin i claritromicin dobro podnose u pojedinačnoj terapiji, ali i u kombinovanoj primjeni.

Koadministracija amiodarona i loratadina može izazvati produženje QT intervala i pojavu torsade de pointes, kao što je registrovano kod dva pojedinačna slučaja. Neophodna je pojačana pažnja i praćenje pacijenta nekoliko sati nakon prve doze lijeka. Ako se javi produženje QT intervala ili opazi disperzija, primjenu loratadina treba odmah prekinuti.

U reakcijama interakcije loratadina i cimetidina može doći do povišenja serumske koncentracije loratadina, čak do 106% i aktivnog metabolita desloratadina 6%, ali nije bilo klinički značajnih neželjenih djelovanja, niti povišene sedacije ili produženja QT intervala.

U osoba koje su primale kombinovano oralne kontraceptive i loratadin nije došlo do povećanja neželjenih reakcija.

Obzirom na poznate interakcije, terapiju loratadinom je potrebno prekinuti najmanje 4 dana prije provođenja alergijskih testova na koži, jer lijek može uticati na rezultate.

4.6. Trudnoća i dojenje

Primjena u toku trudnoće:

Loratadin nije pokazao teratogeničnost prilikom ispitivanja na životinjama. Kod ljudi nije utvrđena neškodljivost loratadina, pa se stoga ne preporučuje primjena loratadina u trudnoći.

Primjena u toku dojenja

Loratadin se izlučuje u majčinom mlijeku, pa se stoga ne preporučuje njegova primjena kod dojilja.

4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i mašinama

U kliničkim ispitivanjima gdje se ocjenjivala sposobnost pacijenta da upravlja vozilom, nije primijećeno da je kod pacijenata koji su primali loratadin došlo do smanjenja sposobnosti. Međutim, u rijetkim slučajevima, neki ljudi su osjetili pospanost, što može uticati na sposobnost upravljanja vozilom i mašinama.

4.8. Neželjeni efekti

U kliničkim ispitivanjima kod pedijatrijske populacije djece od 2 do 12 godina starosti, u poređenju s pacijentima koji su primali placebo, prijavljene su neželjeni efekti: glavobolja (2.7%), nervoza (2.3%) i veliki zamor (1%).

U kliničkim ispitivanjima odraslih osoba i adolescenata kod indikacija u rasponu od AR (alergijski rinitis) do CIU (hronična idiopatska urtikarija) kod preporučene doze od 10 mg dnevno, neželjeni efekti su prijavljene u 2% pacijenata u odnosu na one koji su primali placebo. Najčešće prijavljene neželjeni efekti u odnosu na placebo su bile: pospanost (1.2%), glavobolja (0.6%), povećan apetit (0.5%) i nesаница (0.1%).

Druge neželjene reakcije koje su prijavljene u rijetkim slučajevima nakon izlaska lijeka na tržište su navedene u sljedećoj tabeli:

Imunološki poremećaji	anafilaksija
-----------------------	--------------

Poremećaji živčanog sistema	vrtoglavica
Srčani poremećaji	tahikardija, palpitacije
Gastrointestinalni poremećaji	mučnina, suha usta, gastritis
Hepatobilijarni poremećaji	abnormalna jetrena funkcija
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	osip, alopecija
Opći poremećaji i promjene na mjestu primjene lijeka	umor

4.9. Predoziranje

Predožiranje s loratadinom povećava nastupanje antikolinergičkih simptoma. Kod predožiranja, zabilježeni su: pospanost, tahikardija i glavobolja.

U slučaju predožiranja, treba sprovesti opće simptomatske i suportivne mjere koje treba održavati kolikogod je to potrebno.

Može se pokušati s primjenom aktivnog uglja u kašastom obliku s vodom. Može se izvesti ispiranje želuca. Loratadin se ne uklanja hemodijalizom i nije poznato da li se uklanja peritonealnom dijalizom.

Nakon hitnog tretmana, pacijent treba i dalje biti pod medicinskim nadzorom.

5. FARMAKOLOŠKE OSOBINE

5.1. Farmakodinamske osobine

Farmakoterapijska skupina:

R06AX13 – Pripravci s efektom na respiratorni sistem; Antihistaminici za sistemsku primjenu; Ostali antihistaminici za sistemsku primjenu.

Loratadin je derivat ciproheptadina, strukturno srodan azatadinu. Pokazuje, snažno i dugotrajno antagonističko djelovanje na periferne histaminske H₁ receptore bez centralnog sedativnog i antiholinergičkog efekta. Nakon oralne primjene loratadina nazalni i ostali simptomi alergijskog rinitisa popuštaju vrlo brzo.

Sedativni efekat nakon primjene loratadina u dozi od 10 mg dnevno jednak je placebo, a tokom dugotrajne primjene, nisu opažene klinički značajne promjene vitalnih znakova, rezultata laboratorijskih testova, fizičkog stanja pacijenata kao ni elektrokardiografske promjene. Nakon jednokratne oralne primjene u rasponu doze 10-160 mg, smanjenje urtikarijalnih promjena očito je unutar 1 sata od primjene loratadina. Rezultati kliničkih pedijatrijskih studija dokazali su da

jednokratna doza od 10 mg loratadina uzrokuje značajno smanjenje histaminom induciranih urtika i crvenila u usporedbi s placebom.

5.2. Farmakokinetičke osobine

Loratadin se dobro apsorbira i gotovo u potpunosti metabolizira. Poluvrijeme distribucije je 1 sat, a poluvrijeme eliminacije je 15,3 sata. Oko 81 % radioaktivnim ugljikom ¹⁴C obilježenog loratadina izlučeno je urinom (40%) i stolicom (42%) tokom 10-dnevnog perioda. Oko 27% doze izlučuje se urinom tokom prvih 24 sata. Farmakokinetika u zdravih odraslih dobrovoljaca odgovara onoj u zdravih starijih dobrovoljaca. Stanje dinamičke ravnoteže postiže se nakon primjene 5 doze.

Loratadine kao i njegov aktivni metabolit izlučuju se u mlijeko dojilja, ali je samo 0,029% primjenjene doze nađeno u mlijeku 48 sati nakon primjene lijeka.

Loratadine je se velikim dijelom veže za proteine plazme (97-99%) dok njegov aktivni metabolit slabije (73-76%). Studije bioraspodjelivosti pokazale su bioekvivalenciju oralnih oblika loratadina (kapsule, tablete, suspenzija i otopina).

5.3. Pretklinički podaci o neškodljivosti

Pretklinička istraživanja neškodljivosti, farmakologije, toksičnosti ponavljanih doza, genotoksičnosti i karcinogenog potencijala pokazala su da nema posebnog rizika.

U istraživanjima toksičnosti na reprodukciju, nije opažen teratogeni učinak. Međutim, produljeno vrijeme kočenja i smanjena sposobnost za život potomaka opažena u štakora kod vrijednosti koncentracija u plazmi (AUC) 10 puta višima od koncentracija koja se postiže primjenom kliničkih doza.

Nije primjećena iritacija sluznice nakon primjene dnevnih doza do 12 tableta (120 mg) oralnog liofilizata u obraznu vrećicu hrčka kroz 5 dana.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Natrij-benzoat, limunska kiselina, bezvodna, propilenglikol, glicerol, saharoza, aroma Caramel orange, voda pročišćena

6.2. Inkompatibilnosti

Nisu poznate.

6.3. Rok trajanja

24 mjeseca.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati pri temperaturi do 25 °C.

6.5. Vrsta i sastav unutrašnjeg pakovanja (spremnika)

Staklena boca, smeđa 125 ml

Aluminijski zatvarač

Kašika PS 5 ml

6.6. Uputstva o upotrebi/rukovanju

Ne postoje posebna uputstva o upotrebi/rukovanju.

6.7. Ime i adresa proizvođača, odnosno podnosioca zahtjeva

Proizvođač

PLIVA HRVATSKA, d.o.o.

Ulica grada Vukovara 49,

10 000 Zagreb, Hrvatska

Predstavnik za BiH

PLIVA HRVATSKA d.o.o.

Predstavništvo u BiH

Trg heroja 10, Sarajevo

6.8. Način i mjesto izdavanja

Lije se izdaje na ljebarski recept.

6.9. Broj i datum rješenja o odobrenju za stavljanje lijeka u promet:

Datum revizije SmPC-a

Mart, 2009.

Šef Instituta:

Prof. dr. Nedžad Mulabegović