

1. NAZIV LIJEKA

RINOLAN[®] tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 tableta sadrži 10 mg loratadina.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tablete

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Rinolan tablete indicirane su u odraslih za liječenje simptoma alergijskog rinitisa, kao što su kihanje, curenje i svrbež nosa, te nadraženost i peckanje očiju.

Rinolan je također indiciran za olakšanje simptoma idiopatske hronične urtikarije.

4.2. Doziranje i način upotrebe

Odrasli i djeca starija od 12 godina: 10 mg loratadina (1 tableta) jednom dnevno.

Nije potrebna prilagođavanje doze kod starijih osoba i bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom.

Bolesnicima s jako oštećenom jetrenom funkcijom trebaju smanjiti početnu dozu lijeka (10 mg svaki drugi dan kod odraslih i djece teže od 30 kg).

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

Loratidin treba primjenjivati s oprezom kod pacijenata s teškim oštećenjem jetre.

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

konkretna 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

Rinolan se ne preporučuje uzimati tokom trudnoće i dojenja bez prethodnog savjetovanja sa ljekarom.

Nema iskustva s primjenom loratadina u trudnoći kod čovjeka. U istraživanjima na životinjama loratadin se nije pokazao teratogen, ali se u visokim dozama pokazao određen stepen

embriotoksičnosti. Zbog nedostatnih iskustava, primjena Rinolana tokom trudnoće se ne preporučuje, osim u slučaju kada korist liječenja trudnice nadmašuje moguće štetno djelovanje na plod.

Rinolan se izlučuje u mlijeko dojilja, te se ne preporučuje njegova primjena tokom dojenja.

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 studijama u djece od 2 do 12 godina najčešći neželjeni efekti koji su se javili u većem postotku od onih koji su uzimali placebo, bile su glavobolja (2,7%), nervoza (2,3%), i umor (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, neželjene reakcije su prijavljene u 2% pacijenata u odnosu na one koji su primali placebo.

Najčešće neželjene efekte koje su se javljale s većom učestalošću od onih u placebo grupi, bile su pospanost,(1,2%) glavobolja (0,6%), povećanje apetita (0,5%) i nesаница (0,1%).

Ostali neželjeni efekti koji se javljaju vrlo rijetko nalaze se u tablici koja slijedi:

Imunološki poremećaji	Anafilaksija
Poremećaji nervnog sistema	Vrtoglavica
Kardiovaskularni poremećaji	Tahikardija , palpitacije
Gastrointestinalni poremećaji	Mučnina , suha usta, gastritis
Poremećaji hepato-bilijarnog sistema	Abnormalna funkcija jetre
Promjene kože i potkožnog tkiva	Osip, alopecija
Opći poremećaji i promjene na mjestu primjene lijeka	Umor

4.9. Predoziranje

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

U slučaju predoziranja, 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

Loratadin je derivat ciproheptadina, strukturno srodan azatadinu. Pokazuje, snažno i dugotrajno antagonističko djelovanje na periferne histaminske H_1 receptore bez centralnog sedativnog i antikolinergičkog efekta. Nakon oralne primjene loratadina nazalni i ostali simptomi alergijskog rinitisa popuštaju vrlo brzo.

Sedativni efekti 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 placebo.

Loratadin ne pokazuje značajno djelovanje na H_2 –receptore. Ne inhibira ulaz noadrenalina i praktički nema uticaja na kardiovaskularnu funkciju

5.2. Farmakokinetičke osobine

Loratadin se dobro apsorbira i gotovo u potpunosti metabolizira. Glavni aktivni metabolit desloratadine (DL) je u najvećem dijelu odgovoran za kliničko djelovanje. Loratadin i DL dostižu maksimalnu koncentraciju u plazmi (T_{max}) između 1-1,5 sati i 1,5 -3,7 sati nakon uzimanja. Loratadine se velikim dijelom veže za proteine plazme (97-99%) dok njegov aktivni metabolit slabije (73-76%).

U zdravih dobrovoljaca poluvrijeme distribucije u plazmi za loratadin i njegov aktivni metabolit iznosi 1 do 2 sata. Srednje poluvrijeme eliminacije u zdravih dobrovoljaca iznosi 8,4 sati (raspon=3-20sati) a za DL 28 sati (raspon= 8,8 do 92 sata).

Oko 40% doze izlučuje se urinom i 42 % i stolicom, tokom 10-dnevnog perioda, uglavnom u formi konjugiranog metabolita. Oko 27% doze izlučuje se urinom tokom prvih 24 sata. Manje od 1% aktivne tvari izlučuje se nepromijenjeno u obliku loratadina.. Farmakokinetika u zdravih odraslih dobrovoljaca odgovara onoj u zdravih starijih dobrovoljaca. Stanje dinamičke ravnoteže postiže se nakon primjene 5 doze.

Primjena loratadina istovremeno s hranom može u manjoj mjeri usporiti apsorpciju loratadina ali bez uticaja na kliničko djelovanje lijeka.

U bolesnika sa zatajenjem bubrega AUC i maksimalna koncentracija u plazmi (C_{max}) povećava se kako za loratadin tako i za njegov aktivni metabolit u usporedbi s normalnom funkcijom bubrega. Srednja poluvremena eliminacije loratadina i njegovog metabolita nisu značajno različita od onih u osoba s normalnom funkcijom bubrega. Hemodijaliza nema efekata na farmakokinetiku loratadina i njegovog metabolita u osoba s hroničnim zatajenjem bubrega.

U bolesnika s hroničnom alkoholnom bolešću jetre AUC i vršna koncentracija u plazmi (C_{max}) loratadina je dvostruka dok farmakokinetički profil aktivnog metabolita nije značajno promijenjen

u usporedbi s normalnom funkcijom jetre. Poluvrijeme eliminacije za loratadin bilo je 24 sata a za njegov metabolit 72 sata i povećavalo se s težinom oštećenja jetrene funkcije.

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

Studije biorasploživosti pokazale su bioekvivalenciju oralnih oblika loratadina (kapsule, tablete, suspenzija i otopina).

5.3. Pretklinički podaci o neškodljivosti

Odgovarajuće pretkliničke studije nisu pokazale mutageni, kancerogeni i teratogeni potencijal loratadina.

U studijama reproduktivne toksičnosti, nije zamijećen teratogeni efekat. Produljeni okot i smanjena životna aktivnost ploda primijećena je u štakora kod vrijednosti loratadina u plazmi (AUC) 10 puta većoj od onih koje se primjenjuju u kliničkim dozama.

Nije zamijećena 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

Laktoza, kalcij hidrogenfosfat, mikrokristalna celuloza, kroskarmelozanatrij, natrij laurilsulfat, silicij dioksid, koloidni; talk, hidrogenirano biljno ulje, tip I; magnezij stearat.

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok trajanja

5 godina

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati pri temperaturi do 25 °C.

6.5. Vrsta i sastav unutarnjeg pakovanja (spremnika)

Blister sastava PVC 250 µm//Al 20 µm, 10 i 30 tableta u kutiji.

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

Lijek se izdaje na ljekarski 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