

LORITIL[®]

Geolab Indústria Farmacêutica S/A
Comprimido
10 mg



MODELO DE BULA PARA O PROFISSIONAL DA SAÚDE

Esta bula é continuamente atualizada. Favor proceder a sua leitura antes de utilizar o medicamento.

Loritol®

loratadina

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO:

Comprimido de 10 mg: Embalagem contendo 240, 450, 500 comprimidos.

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 12 ANOS

USO ORAL

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido contém:

loratadina10 mg

Excipientes: lactose monoidratada, celulose, povidona, crospovidona, dióxido de silício, estearato de magnésio.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Alívio temporário dos sintomas associados com rinite alérgica (por exemplo: febre do feno), como: coceira nasal, nariz escorrendo (coriza), espirros, ardor e coceira nos olhos; é também indicado para o alívio dos sinais e sintomas de urticária e outras alergias da pele.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Estudos clínicos: rinite alérgica sazonal

Perfil de eficácia para o esquema de dosagem de 10 mg

A eficácia de loratadina em pacientes com rinite alérgica sazonal foi avaliada em um estudo multicêntrico de determinação de dose e em vários estudos multicêntricos de eficácia/segurança.

No estudo randomizado e duplo-cego de determinação da dose, os pacientes com rinite alérgica sazonal receberam 10, 20 ou 40 mg de loratadina uma vez por dia (1x/dia) durante 14 dias³. Embora os efeitos terapêuticos dos três esquemas de dosagem não tenham sido estatisticamente diferentes entre si, cada um deles foi significativamente mais eficiente que o placebo na redução dos sinais e sintomas da rinite alérgica ($p < 0,04$).

Em outros dois estudos randomizados, duplo-cegos e multicêntricos de grande porte, a eficácia de loratadina foi comparada com a da clemastina, terfenadina e placebo^{4, 5}. No primeiro desses estudos, loratadina e a clemastina administradas por via oral na dose de 10 mg 1x/dia e 1 mg 2x/dia, respectivamente, durante 14 dias, foram significativamente mais eficazes que o placebo na redução dos sintomas de rinite alérgica durante todo o estudo ($p < 0,01$)⁴. Além disso, ao final do período do estudo, a melhora dos sintomas dos pacientes tratados com loratadina foi

maior que aquela dos pacientes tratados com a clemastina, e significativamente maior que aquela dos pacientes que receberam o placebo ($p < 0,01$).

O segundo estudo multicêntrico de 14 dias comparou a eficácia de loratadina 10 mg 1x/dia com a terfenadina 60 mg 2x/dia e placebo⁵. A análise de endpoint mostrou que a redução média no escore de sintomas de pacientes tratados com loratadina foi significativamente maior que aquela dos pacientes tratados com o placebo ($p = 0,03$). Isso é especialmente digno de nota já que a redução dos sintomas não foi significativamente diferente entre os grupos tratados com terfenadina e placebo. Além do mais, embora loratadina e a terfenadina tenham sido mais eficazes que o placebo em melhorar os espirros, o prurido nasal e o prurido/queimação nos olhos, loratadina, mas não a terfenadina, foi significativamente mais eficaz que o placebo no alívio da secreção nasal ($p \leq 0,02$).

Em outros três estudos comparativos, duplo-cegos e multicêntricos, a eficácia de loratadina 10 mg 1x/dia foi comparada com a mequitazina 5 mg 2x/dia, astemizol 10 mg 1x/dia e clemastina 1 mg 2x/dia^{6, 7}. Os resultados desses estudos clínicos corroboraram com os achados anteriores por terem demonstrado que loratadina foi tão eficaz quanto os agentes comparativos ativos e mais eficaz que o placebo no tratamento de pacientes com rinite alérgica sazonal.

Essas investigações clínicas demonstram com clareza que a administração de loratadina uma vez por dia reduz eficazmente os sintomas da rinite alérgica sazonal e é tão eficaz quanto outros agentes anti-histamínicos comparativos que exigem uma administração duas vezes por dia.

Perfil de eficácia para o esquema de dosagem de 40 mg

Em oito estudos multicêntricos e duplo-cegos, um esquema de dosagem de 40 mg 1x/dia foi utilizado para avaliar adicionalmente a eficácia de loratadina em relação à clemastina 1 mg 2x/dia, terfenadina 60 mg 2x/dia, astemizol 10 mg 1x/dia, mequitazina 5 mg 2x/dia e ao placebo^{8-12, 28-30}. Além disso, um desses estudos comparou a eficácia de loratadina em esquemas de dosagem de 20 mg 2x/dia e 40 mg 1x/dia⁸. Os resultados desses estudos indicaram que loratadina na dose de 40 mg 1x/dia foi tão eficaz quanto outros agentes comparativos ativos e foi significativamente mais eficaz que o placebo na redução dos sintomas da rinite alérgica sazonal ($p \leq 0,01$). Além do mais, a eficácia de loratadina em um esquema de dosagem de 20 mg 2x/dia não foi significativamente diferente daquela do esquema de 40 mg 1x/dia. De fato, a comparação da melhora alcançada com o esquema de dosagem de 40 mg 1x/dia e 10 mg 1x/dia sugere que ambas as dosagens devem produzir efeitos clínicos semelhantes, confirmando, portanto, a ausência de uma dose-resposta significativa observada no estudo de determinação da dose.

O início de ação nos pacientes tratados com loratadina nas doses de 10 mg e 40 mg 1x/dia foi comparado com astemizol 10 mg 1x/dia ou placebo^{4, 12}. Em ambos os esquemas de dosagem, 10 e 40 mg 1x/dia, os pacientes tratados com loratadina apresentaram um alívio dos sintomas significativamente mais cedo que aqueles tratados com astemizol ou placebo ($p < 0,01$). Um alívio parcial dos sintomas nos pacientes tratados com loratadina foi observado no prazo de quatro horas após o primeiro tratamento.

Rinite alérgica perene

Perfil de eficácia para o esquema de dosagem de 10 mg

A eficácia de loratadina em pacientes com rinite alérgica perene foi avaliada em várias investigações clínicas duplo-cegas e multicêntricas¹³⁻¹⁷.

Em dois estudos, a eficácia de loratadina 10 mg 1x/dia foi comparada com a terfenadina 60 mg 2x/dia e placebo^{13, 14}. Os resultados de um dos estudos demonstraram reduções comparáveis nos escores dos sintomas totais nos grupos de

loratadina e terfenadina¹³. Os escores dos sintomas nesses grupos foram significativamente maiores que no grupo do placebo ($p \leq 0,04$). Na análise de endpoint, as reduções nos escores dos sintomas totais foram de 51%, 48% e 19% nos grupos da loratadina, terfenadina e placebo, respectivamente.

No segundo estudo, as reduções em relação ao período basal nos escores médios dos sintomas totais para o grupo de tratamento com a loratadina também foram comparáveis às aquelas no grupo da terfenadina e clinicamente significativas, bem como numericamente maiores que aquelas no grupo do placebo¹⁴. As reduções nos escores médios dos sintomas totais durante todo o estudo variaram de 51% a 65% no grupo da terfenadina e de 44% a 58% no grupo tratado com o placebo.

Em outros três estudos, a eficácia da loratadina 10 mg 1x/dia foi comparada com a terfenadina 60 mg 2x/dia, clemastina 1 mg 2x/dia ou placebo para um curso terapêutico de três a seis meses¹⁵⁻¹⁷. Em dois desses estudos, a loratadina e os comparativos ativos não foram significativamente diferentes nem entre si, nem em relação ao placebo^{15, 16}. Essa falta de significância foi atribuída a uma elevada resposta do placebo em relação aos tratamentos ativos. Mesmo sem sazonalidade, existem alterações frequentes na prevalência de alérgenos que causam a rinite perene e, portanto, uma alta resposta do placebo poderia ser esperada e representa a remissão dos sintomas por causa da variabilidade da fonte de alérgenos.

O terceiro estudo foi desenhado com um número maior de pacientes que receberam loratadina, com a finalidade de obter dados adicionais de segurança por longo prazo¹⁷. A loratadina 10 mg 1x/dia ou clemastina 1 mg 2x/dia foi administrada em pacientes durante seis meses. Os efeitos do tratamento foram estatisticamente comparados com os valores basais.

Os resultados demonstraram que tanto a loratadina como a clemastina foram comparáveis e reduziram significativamente os escores dos sintomas totais em comparação com os escores basais ($p \leq 0,001$).

Em termos globais, os resultados dessas investigações indicam que a administração uma vez por dia de 10 mg de loratadina é geralmente mais eficaz que o placebo e comparável à terfenadina e à clemastina, administradas duas vezes por dia, no alívio dos sintomas de rinite alérgica perene.

Urticária crônica e outras dermatoses alérgicas

Perfil de eficácia para o esquema de dosagem de 10 mg

A eficácia da loratadina em pacientes com urticária idiopática crônica e outras afecções dermatológicas alérgicas foi avaliada durante até 28 dias em estudos clínicos multicêntricos e duplo-cegos¹⁸⁻²¹.

Em um desses estudos, 10 mg de loratadina 1x/dia foi significativamente mais eficaz que o placebo, conforme indicado pela melhora nos escores dos sintomas totais, nos pacientes com urticária crônica ($p < 0,01$). Esses resultados foram substantiados pela avaliação feita pelos médicos, que também revelou que os comprimidos de loratadina eram significativamente mais eficazes que o placebo ($p < 0,01$)¹⁸.

Em outro estudo, a eficácia da loratadina 10 mg 1x/dia foi comparada com a terfenadina 60 mg 2x/dia e placebo em pacientes com urticária crônica. No 7º dia, a melhora nos escores dos sintomas foi maior para os grupos de tratamento com a loratadina (50%) e terfenadina (30%) que para o grupo tratado com placebo (12%). Na análise de endpoint, as reduções médias nos escores dos sintomas nos pacientes tratados com loratadina e com terfenadina, de 55% e 37% respectivamente, foram significativamente maiores que nos pacientes tratados com placebo, 18% ($p < 0,01$)¹⁹.

Em um terceiro estudo comparativo em pacientes com urticária crônica, as reduções médias nos escores dos sintomas totais para loratadina e terfenadina variaram aproximadamente de 50% a 55%, tanto no 7º dia quanto no endpoint²⁰.

Em mais um outro estudo clínico, a eficácia da loratadina 10 mg 1x/dia foi comparada com aquela da terfenadina 60 mg 2x/dia em pacientes com transtornos cutâneos alérgicos crônicos. Ambos os agentes terapêuticos apresentaram eficácia comparável e reduziram significativamente os escores dos sintomas em relação aos escores basais ($p < 0,01$)²¹.

Os resultados desses estudos clínicos demonstram que a administração 1x/dia de loratadina alivia eficazmente os sinais e sintomas de urticária crônica e outras dermatoses alérgicas crônicas. Além disso, uma única dose 1x/dia de loratadina é tão eficaz quanto a terfenadina, que exige administração 2x/dia.

Estudos clínicos pediátricos: rinite alérgica sazonal e transtornos cutâneos alérgicos crônicos

A eficácia da loratadina em uma formulação xarope foi avaliada em crianças com rinite alérgica sazonal ou com transtornos cutâneos alérgicos crônicos²²⁻²⁷.

Um estudo de rinite alérgica sazonal de 14 dias em pacientes com 3 a 6 anos de idade comparou a eficácia da loratadina xarope a terfenadina em suspensão. Os pacientes tratados com loratadina foram designados de acordo com o peso corporal a receber 5 ou 10 mg 1x/dia. Todos os pacientes no grupo de tratamento com a terfenadina receberam 15 mg 2x/dia²². Os resultados demonstraram que tanto a loratadina como a terfenadina reduziram significativamente ($p < 0,05$) os escores dos sintomas totais em comparação com os escores basais em todas as visitas de avaliação. Além disso, no endpoint, não houve diferenças significantes entre os grupos de tratamento comparativo. As reduções nos escores médios dos sintomas totais para os dois grupos de tratamento foram de 73%.

Com base na avaliação da resposta terapêutica feita pelo médico, os pacientes tratados com loratadina e terfenadina exibiram uma resposta favorável ao tratamento. Durante o curso do estudo o número de pacientes com resposta terapêutica boa ou excelente aumentou nos dois grupos de tratamento. No endpoint, 82% e 60% dos pacientes tratados com loratadina e terfenadina, respectivamente, apresentaram uma resposta boa ou excelente ao tratamento.

Em outro estudo de 14 dias, a eficácia da loratadina xarope foi comparada com a do maleato de clorfeniramina xarope ou placebo em crianças de 6 a 12 anos de idade com rinite alérgica sazonal²³. Os pacientes foram designados de acordo com o peso corporal a receber loratadina nas doses de 5 ou 10 mg 1x/dia, maleato de clorfeniramina nas doses de 2 ou 4 mg três vezes por dia (3x/dia) ou placebo. Depois de três dias de tratamento, as reduções nos escores médios dos sintomas em relação aos valores basais nos grupos de tratamento com loratadina e clorfeniramina foram significativamente maiores ($p \leq 0,05$) que no grupo placebo.

As reduções nos escores dos sintomas totais entre os grupos de tratamento da loratadina e clorfeniramina não foram significativamente diferentes. No endpoint, as reduções em relação aos valores basais nos grupos de tratamento com loratadina e clorfeniramina foram numericamente maiores, mas não significativamente diferentes ($p > 0,05$) daquelas do grupo do placebo. Novamente, os tratamentos ativos não foram estatisticamente diferentes entre si. A falta de significância estatística em relação ao placebo não foi atribuída a uma diminuição na eficácia dos agentes ativos, mas a uma maior resposta do placebo no endpoint. As diminuições em relação aos valores basais nos escores médios dos sintomas no endpoint foram de 27%, 30% e 24% nos grupos loratadina, clorfeniramina e placebo, respectivamente.

A avaliação feita pelo médico indicou que no 4º dia os pacientes tratados com loratadina e clorfeniramina apresentaram uma resposta terapêutica mais favorável que os que receberam placebo. Nesse ponto de avaliação, 21% e 25% dos pacientes tratados com loratadina e clorfeniramina, respectivamente, demonstraram uma boa ou excelente resposta ao tratamento, em comparação com 11% dos pacientes tratados com placebo.

No endpoint, 31% dos pacientes tratados com loratadina, 36% daqueles tratados com maleato de clorfeniramina e 28% dos pacientes que receberam placebo apresentaram uma boa ou excelente resposta ao tratamento. Uma vez mais, a falta

de significância nos resultados não foi atribuída a uma diminuição na eficácia dos agentes ativos, mas a um aumento considerável na resposta do placebo.

Um terceiro estudo de rinite alérgica sazonal de 14 dias também comparou a eficácia da loratadina xarope, maleato de clorfeniramina xarope e placebo nos pacientes com 6 a 12 anos de idade²⁴. A dose, calculada de acordo com o peso corporal, foi de 5 ou 10 mg 1x/dia de loratadina, 2 ou 4 mg 3x/dia de clorfeniramina ou placebo. Por causa das diferenças no desenho do estudo, a gravidade dos sintomas exigida para a inclusão foi menor que aquela exigida para outros estudos clínicos. Consequentemente, os escores dos sintomas basais para os pacientes neste estudo foram relativamente baixos em comparação com os de outros estudos clínicos.

De uma maneira geral, os dois tratamentos ativos foram numericamente superiores ao placebo na redução dos sinais e sintomas de rinite alérgica sazonal. Na maioria dos casos, nem os resultados da loratadina nem da clorfeniramina foram estatisticamente diferentes daqueles do placebo, nem diferentes entre si. A falta de significância estatística em relação ao placebo é atribuída a uma alta resposta ao placebo durante todo o estudo e aos baixos escores dos sintomas no período basal. No endpoint, as reduções nos escores médios dos sintomas foram de 36%, 41% e 30% nos grupos de tratamento da loratadina, clorfeniramina e placebo, respectivamente.

Com base na avaliação da resposta terapêutica feita pelo médico, os pacientes tratados com a loratadina e clorfeniramina revelaram uma resposta mais favorável ao tratamento que aqueles que receberam placebo. No endpoint, 49% dos pacientes tratados com loratadina e 53% daqueles tratados com clorfeniramina apresentaram boa ou excelente resposta em comparação com 34% dos pacientes que receberam o placebo.

Foi realizada uma análise adicional para pacientes que tinham sido incluídos no estudo com sintomas mais graves (um maior escore de sintomas totais no período basal). Essa análise produziu resultados mais tipicamente observados com a loratadina e clorfeniramina em adultos. Nesse subgrupo de pacientes, ambos os tratamentos ativos foram mais eficazes que o placebo. No endpoint, a redução nos escores dos sintomas foi de 53%, 39% e 34% nos grupos loratadina, clorfeniramina e placebo, respectivamente.

Três estudos de desenho semelhante compararam a eficácia da loratadina xarope com aquela da terfenadina em suspensão em pacientes com 2 a 12 anos de idade com sinais e sintomas de transtornos cutâneos alérgicos²⁵⁻²⁷. Aproximadamente 70% dos pacientes avaliáveis quanto à eficácia apresentaram diagnóstico de dermatite atópica. Os outros 30% apresentaram uma variedade de transtornos cutâneos, inclusive urticária, prurido, eczema numular, prurido actínico e disidrose. Em todos os estudos, os pacientes tratados com loratadina receberam 5 ou 10 mg 1x/dia de acordo com seu peso. Em dois estudos, os pacientes tratados com terfenadina que tinham menos de 6 anos de idade receberam 15 mg 2x/dia, ao passo que aqueles com seis anos de idade ou mais receberam 30 mg 2x/dia^{26, 27}. Em um estudo que avaliou pacientes que tinham 2 a 6 anos de idade, a dose de terfenadina administrada foi de 30 mg 2x/dia²⁵.

Os resultados desses três estudos demonstraram que tanto a loratadina como a terfenadina reduziram significativamente ($p < 0,01$) os sinais e sintomas de transtornos cutâneos alérgicos quando comparados com os valores basais. Ambos os tratamentos ativos foram igualmente eficazes. As análises no endpoint mostraram que as diminuições nos escores médios dos sintomas totais variaram de 41% a 68% nos grupos de tratamento com loratadina e de 41% a 54% nos grupos da terfenadina.

De acordo com a avaliação da resposta terapêutica feita pelo médico, 44% a 80% dos pacientes tratados com loratadina e 46% a 78% com terfenadina atingiram um alívio acentuado ou total dos sinais e sintomas.

Avaliação de segurança

Os resultados de três estudos de farmacologia clínica de dose única indicam que a loratadina, em doses variando de 10 a 160 mg, foi segura e bem-tolerada nos voluntários saudáveis^{1, 2, 31}. Cefaleia foi a reação adversa mais frequentemente relatada, ocorrendo aproximadamente na mesma frequência que no grupo do placebo. Sedação foi relatada em 2% a 6% dos indivíduos que receberam as dosagens maiores de loratadina (40, 80 e 160 mg), em 6% dos indivíduos no grupo do placebo e em 13% daqueles que receberam o anti-histamínico sedativo maleato de clorfeniramina. Além do mais, nos estudos de doses múltiplas (10, 20 e 40 mg 2x/dia durante 28 dias), 8% dos indivíduos em um único grupo de esquema de dosagem de loratadina relataram sedação em comparação com 8% e 67% nos grupos do placebo e da clorfeniramina, respectivamente^{2, 32}.

Em estudos clínicos comparativos, o perfil de sedação de 10 mg de loratadina uma vez ao dia é comparável ao do placebo. Em estudos com comprimidos de loratadina em doses 2 a 4 vezes superiores à dose recomendada de 10 mg, foi observado um aumento da incidência de sonolência relacionado com a dose.³⁴ Em um estudo, no qual os comprimidos de loratadina foram administrados em 4 vezes a dose clínica por 90 dias, nenhum aumento clinicamente significativo no QTc foi observado nos ECGs.³³

Em um estudo de segurança de longo prazo com voluntários normais do sexo masculino que receberam 40 mg de loratadina 1x/dia durante 13 semanas, a tolerância foi boa e não houve alterações clínicas fora do comum nos valores de testes laboratoriais, eletrocardiograma ou exames físicos. Ao contrário de outros agentes catiônicos anfífilos, a loratadina não induziu fosfolipidose e as únicas reações adversas relacionadas à droga relatadas foram soluços e cefaleia³².

Um perfil farmacocinético semelhante foi demonstrado em pacientes de 1 a 2 anos de idade que receberam dose única de loratadina xarope contendo 2,5 mg de loratadina, em comparação com crianças mais velhas e adultos que receberam a dose recomendada apropriada de loratadina xarope.

Perfil de segurança com esquema de dosagem de 10 mg:

Nos estudos clínicos que utilizaram um esquema de dosagem da loratadina 10 mg 1x/dia em pacientes adultos com rinite alérgica sazonal, as reações adversas mais frequentemente relatadas foram fadiga (6%), sedação (5%), cefaleia (3%) e boca seca (3%). Essas reações, entretanto, também ocorreram nos grupos placebo e dos comparativos, aproximadamente na mesma frequência. Todas as outras reações adversas relatadas ocorreram em 2% ou menos dos pacientes⁴⁻⁷.

Referências bibliográficas:

- 1 - Batenhorst, R.L. et al: Pharmacologic Evaluation of Loratadine (SCH 29851), Chlorpheniramine and Placebo. *European Journal of Clinical Pharmacology* 31:247-250, 1986. (C83-033).
- 2 - Roman, I.J. et al: Suppression of Histamine-Induced Wheal Response by Loratadine (SCH 29851) Over 28 Days in Man. *Annals of Allergy* 57:253-256, 1986. (C83-100).
- 3 - Slavin, R. G. et al: Study of the Effect of SCH 29851 (10, 20 and 40 mg OD) Versus Placebo in Patients with Seasonal Allergic Rhinitis, 1985, Schering-Plough Research Institute, Kenilworth, N.J. (C84-008).
- 4 - Dockhorn, R.J. et al: Safety and Efficacy of Loratadine (SCH 29851) a New Non-Sedating Antihistamine in Seasonal Allergic Rhinitis. *Annals of Allergy* 58:407-411, 1987. (C84-111).

- 5 - Gutkowski, A. et al: Study of the Effect of SCH 29851 10 mg OD Versus Terfenadine 60 mg BID and Placebo in Patients with Seasonal Allergic Rhinitis. Schering-Plough Corporation, Clinical Research Division, Kenilworth, N.J., 1985. (I84-317).
- 6 - Michel, R.B. and Sabbah, A.: Study of the Effect of SCH 29851 10 mg OD Versus Mequitazine 5 mg BID and Placebo in Patients with Seasonal Allergic Rhinitis. Schering-Plough Corporation, Clinical Research Division, Kenilworth, N.J., 1985. (I85-207).
- 7 - Meiniche, K. et al: Study of the Effect of SCH 29851 10 mg OD Versus Astemizole 10 mg QD and Placebo in Patients with Seasonal Allergic Rhinitis. Schering-Plough Corporation, Clinical Research Division, Kenilworth, N.J., 1985. (I85-209).
- 8 – Bruttman, G. and Pedrali, P.: Loratadine (Sch 29851 40 mg OD Versus Terfenadine 60 mg BID in Treatment of Seasonal Allergic Rhinitis. *Journal of International Medical Research* 15:63-70, 1987 (I848-206).
- 9 - Gutkowski, A. et al: Study of the Effect of SCH 29851 10 mg OD Versus Terfenadine 60 mg BID and Placebo in Ragweed- Sensitive Patients with Seasonal Allergic Rhinitis, 1985, Schering-Plough Research Institute, Kenilworth, N.J. (I84-305).
- 10 – Ohman, J.L. et al: Study of the Effect of SCH 29851 (40 mg OD and 20 mg BID) Versus Clemastin 1 mg BID and Placebo in Ragweed-Sensitive Patients with Seasonal Allergic Rhinitis, 1985, Schering-Plough Research Institute, Kenilworth, N.J. (C84-069).
- 11 – Schindl, P.R. et al: Study of the Effect of SCH 29851 (10, 20, and 40 mg OD) Versus Placebo in Patients with Seasonal Allergic Rhinitis, 1985, Schering-Plough Research Institute, Kenilworth, N.J. (I84-205).
- 12 – Kutwak, A. et al: Study of the Effect of SCH 29851 40 mg OD Versus Astemizole 10 mg OD in Patients with Seasonal Allergic Rhinitis, 1985, Schering-Plough Research Institute, Kenilworth, N.J. (I84-111/118).
- 13 - Bruttman, G. et al: The Safety and Efficacy of SCH 29851 (10 mg OD) in Patients with Perennial Allergic Rhinitis. Schering- Plough Corporation, Clinical Research Division, Kenilworth, N.J., 1986. (I85-114).
- 14 - Raimondo, N.H. et al: The Safety and Efficacy of SCH 29851 (10 mg OD) in Patients with Perennial Allergic Rhinitis. Schering-Plough Corporation, Clinical Research Division, Kenilworth, N.J., 1986. (I85-114).
- 15 - Clement, P. et al: The Safety and Efficacy of SCH 29851 (10 mg OD) in Patients with Perennial Allergic Rhinitis. Schering- Plough Corporation, Clinical Research Division, Kenilworth, N.J., 1985. (I85-217).
- 16 - Middleton, E. et al: The Safety and Efficacy of SCH 29851 (10 mg OD) in Patients with Perennial Allergic Rhinitis. Schering- Plough Corporation, Clinical Research Division, Kenilworth, N.J., 1984. (C84-101).
- 17 - Berkowitz, R.B. et al: The Safety and Efficacy of SCH 29851 (10 mg OD) in Patients with Perennial Allergic Rhinitis. Schering-Plough Corporation, Clinical Research Division, Kenilworth, N.J., 1985. (C85-060).
- 18 - Bernstein, D.I. et al: The Safety and Efficacy of SCH 29851 (10 mg OD) in the Management of Idiopathic Chronic Urticaria. Schering-Plough Corporation, Clinical Research Division, Kenilworth, N.J., 1985. (C86-044).
- 19 - Paul, E. et al: The Safety and Efficacy of SCH 29851 (10 mg OD) in the Management of Idiopathic Chronic Urticaria. Schering-Plough Corporation, Clinical Research Division, Kenilworth, N.J., 1985. (I85-216, I85-219).
- 20 - Herbert, J. et al: The Safety and Efficacy of SCH 29851 (10 mg OD) in the Management of Idiopathic Chronic Urticaria. Schering-Plough Corporation, Clinical Research Division, Kenilworth, N.J., 1985. (I85-310).
- 21 - Saraceno, E.B. et al: The Safety and Efficacy of SCH 29851 (10 mg OD) in the Management of Chronic Allergic Skin Disorders. Schering-Plough Corporation, Clinical Research Division, Kenilworth, N.J., 1985. (I85-115).

- 22 - Molkhou, P. et al: Efficacy and Safety of Loratadine Syrup vs. Terfenadine Suspension in Seasonal Allergic Rhinitis Patients Three to Six Years of Age. Schering-Plough Corporation, Clinical Research Division, Kenilworth, N.J., 1990. (I88-228).
- 23 - Dockhorn, R.H. et al: The Safety and Efficacy of Loratadine Syrup in Children Six to 12 Years of Age with Seasonal Allergic Rhinitis. Schering-Plough Corporation, Clinical Research Division, Kenilworth, N.J., 1990. (C88-005).
- 24 - Buckley, R.H. et al: The Safety and Efficacy of Loratadine Syrup in Children Six to 12 Years of Age with Seasonal Allergic Rhinitis. Schering-Plough Corporation, Clinical Research Division, Kenilworth, N.J., 1990. (C87-047).
- 25 - Stringa, S. et al: The Safety and Efficacy of Loratadine Syrup in Children Two to Six Years of Age with Chronic Allergic Skin Disorders. Schering-Plough Corporation, Clinical Research Division, Kenilworth, N.J., 1990. (I87-109).
- 26 - Varelzides, A. et al: Single-Blind Study of the Efficacy and Safety of Loratadine Pediatric Syrup (5 and 10mg OD) vs. Terfenadine in Chronic Allergic Skin Disease Patients Six to 12 Years Old. Schering-Plough Corporation, Clinical Research Division, Kenilworth, N.J., 1990. (I88-227).
- 27 - Martin, J.P.: Randomized, Parallel-Group Comparison of the Efficacy and Safety of Loratadine in Patients Three to 12 Years of Age with Chronic Allergic Skin Disorders. Schering-Plough Corporation, Clinical Research Division, Kenilworth, N.J., 1990. (M87-768A).
- 28 - Kunkel, G. et al: Study of the Effect of SCH 29851 40 mg OD Versus Astemizole 10 mg OD and Placebo in Patients with Seasonal Allergic Rhinitis, 1985, Schering-Plough Research Institute, Kenilworth, N.J. (I884-232).
- 29 - Bruttman, G. et al: Study of the Effect of SCH 29851 40 mg OD Versus Mequitazine 5 mg BID and Placebo in Patients with Seasonal Allergic Rhinitis, 1985, Schering-Plough Research Institute, Kenilworth, N.J. (I84-212/I85-206).
- 30 - Etholm, B. et al: Study of the Effect of SCH 29851 in Patients with Seasonal Allergic Rhinitis, 1985, Schering-Plough Research Institute, Kenilworth, N.J. (I84-218).
- 31 - Hannigan, J.J. et al: Rising Single Dose Safety and Tolerance of SCH 29851 in Normal Volunteers, 1985, Schering-Plough Research Institute, Kenilworth, N.J. (C82-104).
- 32 - Herron, J.M. and Kisicki, J.C.: Long-Term Safety and Tolerance of SCH 29851 in Normal Male Volunteers, 1985, Schering-Plough Research Institute, Kenilworth, N.J. (C85-003).
- 33 - Loratadine IB 2015
- 34 - US NDA 19658 and supplements 1986a

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Loritol® é um anti-histamínico tricíclico potente, de ação prolongada, com atividade seletiva e antagônica nos receptores H1 periféricos.

Loritol® é rapidamente absorvido no tubo digestivo, após a ingestão oral e sofre um extenso metabolismo de primeira passagem, principalmente pelo CYP3A4 e CYP2D6. **Loritol®** e DL (descarboetoxiloratadina) tem concentrações plasmáticas máximas (Tmax) entre 1 a 1,5 horas e 1,5 a 3,7 horas após a administração, respectivamente e a meia vida de **Loritol®** é de 17 a 24 horas. Em indivíduos normais, a meia vida de distribuição plasmática de **Loritol®** e do metabólito ativo são de 1 e 2 horas, respectivamente. **Loritol®** é metabolizado no fígado, de forma intensa, em descarboetoxiloratadina, que é o metabólito ativo. Sua ligação às proteínas plasmáticas é de 97% a 99%, e a do metabólito ativo é de 73% a 76%.

A insuficiência renal não modifica de forma significativa a farmacocinética de **Loritol®**.

Em caso de insuficiência hepática, há modificação dos parâmetros farmacocinéticos; a dose de **Loritol®** deve ser diminuída. Nos pacientes idosos, não há necessidade de alteração da dose, pois os parâmetros farmacocinéticos não se modificam de forma significativa.

Estudos de farmacologia clínica

Supressão de pápulas cutâneas induzidas pela histamina

A atividade anti-histamínica e o perfil de dose-resposta de **Loritol®** foram avaliados em estudos de farmacologia clínica utilizando um modelo de supressão de pápulas cutâneas induzidas pela histamina.

Dois estudos randomizados e cegos avaliaram os efeitos de supressão de pápulas de **Loritol®** em doses orais únicas que variaram de 10 a 160 mg. Nessas doses, **Loritol®** demonstrou um rápido início de ação; a supressão das pápulas ocorreu em um prazo de uma hora do tratamento. Além disso, todas as doses foram significativamente mais eficazes que o placebo na supressão da formação de pápulas cutâneas induzidas pela histamina ($p = 0,001$).

Em um terceiro estudo randomizado e duplo-cego, os efeitos supressores de **Loritol®** sobre a formação de pápulas induzidas pela histamina foram medidos em doses que variaram de 10 a 40 mg administradas por via oral, duas vezes por dia (2x/dia) durante 28 dias. A supressão de pápulas foi observada em um prazo de duas horas após a primeira dose de cada tratamento e permaneceu constante durante todo o período de estudo (28 dias). Além disso, todos os três esquemas de dosagem foram significativamente mais eficazes que o placebo na supressão da formação de pápulas ($p < 0,05$); os efeitos de supressão estavam relacionados à dose.

Um estudo randomizado, cruzado tridirecional em pacientes pediátricos comparou a atividade de **Loritol®** xarope, terfenadina suspensão e placebo na redução de pápulas e eritemas induzidos pela histamina. Nesse estudo, doses únicas de 10 mg de **Loritol®** xarope e de 60 mg de terfenadina suspensão foram comparáveis na redução das pápulas e eritemas induzidos pela histamina e ambos os tratamentos foram significativamente mais eficazes que o placebo.

Farmacocinética clínica

No ser humano, a disposição farmacocinética e metabólica de **Loritol®** com 3H e 14C foi investigada em voluntários normais saudáveis, após doses orais únicas. O perfil farmacocinético de **Loritol®** e do seu metabólito ativo (porém menos relevante), a descarboetoxiloratadina, foram avaliados após doses únicas e múltiplas administradas em voluntários saudáveis, voluntários geriátricos saudáveis e em voluntários com comprometimento renal ou hepático. Além disso, foram determinadas as proporcionalidades de dose, biodisponibilidade, extensão da excreção em leite de mulheres em lactação, efeito da alimentação sobre a absorção e a ligação de **Loritol®** às proteínas plasmáticas.

A via metabólica de **Loritol®** no ser humano é qualitativamente semelhante àquela nos animais. Após uma administração oral, **Loritol®** é bem absorvido e quase totalmente metabolizado.

Em indivíduos adultos normais, as meias-vidas médias de eliminação foram de 8,4 horas (variando de 3 a 20 horas) para **Loritol®** e de 28 horas (variando de 8,8 a 92 horas) para a descarboetoxiloratadina, o principal metabólito ativo. Em quase todos os pacientes, a exposição (AUC) ao metabólito foi maior que ao composto original.

Aproximadamente 40% da dose são excretados na urina e 42% nas fezes durante um período de 10 dias e principalmente na forma de metabólitos conjugados. Aproximadamente 27% da dose são eliminados na urina durante as primeiras 24 horas.

Os resultados dos estudos de ligação a proteínas plasmáticas revelaram que **Loritol®** está altamente ligada às proteínas plasmáticas humanas (97% a 99%); a descarboetoxiloratadina está moderadamente ligada (73% a 76%).

Em indivíduos idosos (66 a 78 anos de idade) a AUC e o pico dos níveis plasmáticos ($C_{\text{máx}}$) de **Loritol®** e do seu metabólito foram aproximadamente 50% maiores que nos indivíduos mais jovens.

Em pacientes com comprometimento renal crônico (depuração de creatinina menor que 30 mL/min), tanto a AUC quanto o pico dos níveis plasmáticos ($C_{\text{máx}}$) aumentaram em média aproximadamente 73% para **Loritol®** e 120% para o metabólito, em comparação com as AUCs e os picos de níveis plasmáticos ($C_{\text{máx}}$) de pacientes com função renal normal. As meias-vidas médias de eliminação de **Loritol®** (7,6 horas) e do seu metabólito (23,9 horas) não foram significativamente diferentes daquelas observadas em indivíduos normais.

A hemodiálise não apresenta efeito sobre a farmacocinética de **Loritol®** ou de seu metabólito em indivíduos com comprometimento renal crônico.

Em pacientes com doença hepática alcoólica crônica a AUC e o pico dos níveis plasmáticos ($C_{\text{máx}}$) de **Loritol®** foram o dobro, ao passo que o perfil farmacocinético do metabólito ativo não foi significativamente alterado em relação àquele de pacientes com função hepática normal. As meias-vidas de eliminação de **Loritol®** e do seu metabólito foram de 24 horas e 37 horas, respectivamente, e aumentaram com a maior gravidade da doença hepática.

No ser humano, o parâmetro de biodisponibilidade de **Loritol®** e descarboetoxiloratadina é proporcional à dose. Os estudos de biodisponibilidade demonstraram a bioequivalência de **Loritol®** administrado por via oral em forma de cápsula, comprimido, suspensão, solução e xarope.

A ingestão concomitante de alimento com **Loritol®** pode retardar ligeiramente a absorção (em aproximadamente uma hora), mas sem afetar significativamente a AUC. Do mesmo modo, o efeito clínico não é significativamente influenciado.

Loritol® e a descarboetoxiloratadina são eliminados no leite de mulheres em lactação, com as concentrações sendo semelhantes às plasmáticas. Cerca de 48 horas após a administração, somente 0,029% da dose de **Loritol®** é eliminado no leite na forma de descarboetoxiloratadina e loratadina sem alteração.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes que tenham demonstrado qualquer tipo de reação alérgica ou incomum a qualquer um dos componentes da fórmula ou metabólitos.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Advertências

Os estudos de interação só foram realizados em adultos. Pacientes com hepatopatia grave devem iniciar o tratamento com doses baixas de **Loritol®**, uma vez que podem ter uma depuração reduzida de **Loritol®**; uma dose inicial de 10 mg em adultos e crianças com peso acima de 30 Kg em dias alternados é recomendada.

Uso durante a gravidez e lactação

Categoria B.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Não está estabelecido se o uso de **Loritol®** pode acarretar riscos durante a gravidez ou lactação.

Apesar dos dados de exposição limitados dentro do programa de ensaios clínicos, uma grande quantidade de dados sobre mulheres grávidas (em mais de 1000 desfechos expostos) indica ausência de malformação, toxicidade fetal/neonatal de **Loritol®**. Estudos em animais não indicam, direta ou indiretamente, efeitos nocivos no que diz respeito a toxicidade reprodutiva. Como uma medida de precaução, é preferível evitar o uso de **Loritol®** durante a gravidez.

Considerando que Loritol® é excretada no leite materno e devido ao aumento de risco do uso de anti-histamínicos por crianças, particularmente por recém-nascidos e prematuros, deve-se optar ou pela descontinuação da amamentação ou pela interrupção do uso do produto.

Não há dados disponíveis sobre fertilidade masculina e feminina.

Pacientes idosos

Nos pacientes idosos não há necessidade de alteração de dose, pois não ocorrem alterações da metabolização decorrente da idade.

Devem-se seguir as mesmas orientações dadas aos demais adultos.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir ou usar máquinas

Em ensaios clínicos, Loritol® não teve influência na capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

Loritol® não contém corantes.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Quando administrado concomitantemente com álcool, Loritol® não exerce efeitos potencializadores, como foi demonstrado por avaliações em estudos de desempenho psicomotor.

Aumento das concentrações plasmáticas de Loritol® tem sido relatado em estudos clínicos controlados, após o uso concomitante com cetoconazol, eritromicina (inibidores da CYP3A4) ou cimetidina (inibidores da CYP3A4 e CYP2D6), porém, sem alterações clinicamente significativas (incluindo eletrocardiográficas). Outros medicamentos conhecidamente inibidores do metabolismo hepático devem ser coadministrados com cautela, até que estudos definitivos de interação possam ser completados.

Alterações em exames laboratoriais

O tratamento com anti-histamínicos deverá ser suspenso aproximadamente 48 horas antes de se efetuar qualquer tipo de prova cutânea, já que podem impedir ou diminuir as reações que, de outro modo, seriam positivas e, portanto, indicativas de reatividade dérmica.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Loritol® deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Proteger da umidade.

Prazo de validade: 24 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas e organolépticas:

Loritol® apresenta-se na forma de comprimido circular semiabaulado sem vinco. Coloração branco.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Adultos e crianças acima de 12 anos ou com peso corporal acima de 30 kg: um comprimido de **Loritol®** (10 mg) uma vez por dia. Não administrar mais de 1 comprimido em 24 horas.

No caso de esquecimento de alguma dose, oriente seu paciente a tomar a medicação assim que possível e a manter o mesmo horário da tomada do medicamento pelo restante do tratamento.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Loritol® não apresenta propriedades sedativas clinicamente significativas quando utilizado na dose recomendada de 10 mg diários.

As reações adversas relatadas comumente incluem fadiga, cefaleia, sonolência, boca seca, transtornos gastrointestinais como náuseas e gastrite e também manifestações alérgicas cutâneas (exantema ou *rash*).

Durante a comercialização de Loritol® comprimidos, foram relatadas raramente as seguintes reações adversas: alopecia, anafilaxia (incluindo angioedema), função hepática alterada, taquicardia, palpitações, tontura e convulsão.

Da mesma forma, a incidência de reações adversas com **Loritol®** xarope tem sido comparável à do placebo. Em estudos clínicos pediátricos controlados, a incidência de cefaleia, sedação, nervosismo, relacionada ao tratamento, foi similar à do placebo, além do que tais eventos foram raramente relatados.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

A ingestão de **Loritol®** acima da dose recomendada aumenta os riscos de sintomas anticolinérgicos. Sonolência, taquicardia e cefaleia têm sido relatadas com doses excessivas. Uma única ingestão de 160 mg de **Loritol®** não produziu efeitos adversos. Em caso de superdose, o tratamento, que deverá ser imediatamente iniciado, é sintomático e coadjuvante.

Tratamento – O paciente deverá ser induzido ao vômito, ainda que tenha ocorrido emese espontânea. O vômito induzido farmacologicamente pela administração de xarope de ipecacuanha é o método preferido.

Entretanto, não deverão ser induzidos ao vômito pacientes com diminuição do nível de consciência. A ação da ipecacuanha é facilitada com atividade física e administração de 240 a 360 mililitros de água. Caso não ocorra emese nos 15 minutos seguintes à administração de ipecacuanha, a dose deverá ser repetida. Deverão ser tomadas precauções contra a aspiração, principalmente em crianças. Após a emese, pode-se tentar evitar a absorção do restante do fármaco que ainda estiver no estômago, com a ajuda de carvão ativado administrado sob a forma de suspensão em água. Caso o vômito não tenha sido obtido, ou esteja contraindicado, deverá ser realizada lavagem gástrica. Neste caso o agente preferido em crianças é a solução salina fisiológica. Em adultos, poderá ser usada água corrente; entretanto, antes de proceder-se à instilação seguinte, deverá ser retirado o maior volume possível do líquido já administrado. Os agentes catárticos salinos atraem água para os intestinos por osmose e, portanto, podem ser valiosos por sua ação diluente rápida do conteúdo intestinal. **Loritol®** não é significativamente depurado por hemodiálise e não se sabe se é eliminado por diálise peritoneal. Após administrar-se tratamento de emergência, o paciente deve permanecer sob observação clínica.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

Siga corretamente o modo de usar, não desaparecendo os sintomas, procure orientação médica.

Registro M.S. nº 1.5423. 0339

Farm. Resp.: Ronan Juliano Pires Faleiro - CRF-GO nº 3772

Geolab Indústria Farmacêutica S/A

CNPJ: 03.485.572/0001-04

VP. 1B QD.08-B MÓDULOS 01 A 08 - DAIA - ANÁPOLIS – GO

www.geolab.com.br

Indústria Brasileira

SAC: 0800 701 6080

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 23/04/2021.



Anexo B
Histórico de Alteração para a Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/Notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Número expediente	Assunto	Data do expediente	Número expediente	Assunto	Data da Aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
21/07/2023	----	10457 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	21/07/2023	----	10457 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	21/07/2023	Versão Inicial	VPS	10 MG CT C/ 12 COM