

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 4-6299/30.01.03г	
631/17.12.2002	<i>Мендър</i>

Lorano® akut

Tablets

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА



1. Търговско име на лекарствения продукт:

Lorano akut
/Лорано акут/

2. Количествен и качествен състав:

1 таблетка съдържа 10 mg loratadine.

3. Лекарствена форма:

Таблетки – бели, елипсовидни, с делителна черта.

4. Клинични данни:

4.1. Показания:

Продуктът се прилага при симптоматично лечение на:

- алергичен ринит със симптоми като кихане, хрема, назално дразнене, сърбеж и парене на очите
- хронична уртикария (копривна треска) със симптоматичен кожен сърбеж, зачервяване и мехурчета
- атопична екзема (невродермит) със симптоматичен сърбеж и зачервяване на кожата

4.2. Дозировка и начин на употреба:

Ако няма друго предписание от лекар, възрастните и подрастващите над 12 години приемат по 1 таблетка веднъж дневно (съответства на 10 mg loratadine).

Деца от 6-12 години с телесно тегло под 30 kg приемат ½ таблетка (съответства на 5 mg loratadine), с телесно тегло над 30 kg приемат 1 таблетка (съответства на 10 mg loratadine).

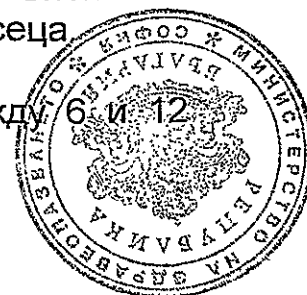
В случай на тежко чернодробно заболяване се препоръчва лечението да започне с ½ таблетка (съответства на 5 mg loratadine) дневно или 1 таблетка (съответства на 10 mg loratadine) през два дни. След това дозата може да бъде повишавана постепенно.

Начин и продължителност на употреба:

Таблетките трябва да бъдат приемани без да се дъвчат, с известно количество течност. Лекуващият лекар определя продължителността на приложение, която зависи от клиничната картина и не трябва да превишава 6 месеца.

За уртикария има данни само до 4 седмици.

Продължителността на приложение при деца между 6 и 12 години е 2 седмици.



4.3. Противопоказания:

Lorano® akut не трябва да се прилага при свръхчувствителност към някоя от съставките на продукта и при деца под 6 години. Поради съдържанието на лактоза, продуктът не е подходящ за пациенти, страдащи от рядко наследствено заболяване - галактозна непоносимост, от генетичен дефицит на лактоза или глюкозо-галактозна малабсорбция.

4.4. Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба:

Необходимо е специално внимание при приложение при деца с нарушена бъбречна и чернодробна функция.

Особено при пациенти с тежка чернодробна дисфункция е необходимо намаляване на дозата (виж т.4.2. "Дозировка, начин и продължителност на приложение").

Приложение при деца под 6 години

Няма налични данни по отношение на поносимостта и ефикасността на Lorano® akut при деца под 6 години. По тази причина не се препоръчва лечение с Lorano® akut при тази възрастова група.

Приложение при пациенти в напреднала възраст и пациенти с нарушена чернодробна/бъбречна функция

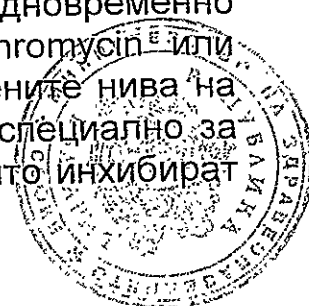
При пациенти в напреднала възраст и пациенти с нарушена чернодробна/бъбречна функция се увеличава възможността от възникване на нежелани лекарствени реакции от страна на ЦНС. При такива пациенти може да се наблюдава безсъние, дори и при приложение на препоръчителните дози.

Кожен тест

Приемът на Lorano® akut трябва да бъде преустановен 48 часа преди кожен тест, тъй като в противен случай могат да се получат грешни отрицателни резултати или редуцирани позитивни реакции.

4.5. Лекарствени и други взаимодействия:

При клинични проучвания при доброволци при едновременно приложение на loratadine и ketoconazole, erythromycin или cimetidine са били установени промени в плазмените нива на loratadine без клинични ефекти. Това се отнася специално за ЕКГ. Няма налични данни за други продукти, които инхибират



метаболитните процеси в черния дроб. Поради тази причина такива продукти трябва да се прилагат внимателно заедно с Lorano® akut.

Храна

Ако Lorano® akut се приема заедно с храна, е възможно абсорбцията да бъде забавена (около 1 час). Това не намалява ефикасността.

Алкохол

Проучвания, при които е измервана психомоторната ефикасност са показали, че ефектът на алкохола не се потенцира при едновременно приемане с Lorano® akut.

4.6. Бременност и кърмене:

Тъй като опитът при бременни жени е недостатъчен, Lorano® akut трябва да се предписва по време на бременност само ако ползата за майката е по-висока от риска за нероденото дете. Проучвания при животни не се показали данни за увреждания. Loratadine преминава в майчиното мляко и достига концентрации, които са сравними с тези в плазмата на майката. Базирайки се на опита до днес, не се очаква количеството на активната съставка, което достига до детето и да причини неговото увреждане.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини:

Влиянието на loratadine върху способността за шофиране като време на реакция, зрителна острота, внимание и поведение при управление са сравними с тези при плацебо.

Чувствителни лица, при които лекарственият продукт може да причини необичайни реакции, трябва първо да проверят как реагират на продукта преди да шофират, преди работа с машини или преди извършване на други дейности, изискващи концентрация.

4.8. Нежелани лекарствени реакции:

Рядко може да се наблюдава сухота в устата.

Рядко (над 1/10,000; под 1/1,000)

Рядко са били съобщени следните нежелани лекарствени реакции: главоболие, умора, безсъние, гастроинтестинални



смущения (гадене и гастрит), както и алергични реакции като зачервяване.

Много рядко (под 1/10,000 включващи отделни съобщения)
В отделни случаи са били съобщени косопад, чернодробна дисфункция, алергични кожни реакции (екзантема, пруритус), както и анафилактични реакции и суправентрикуларни тахикардии.

Могат да възникнат нежелани лекарствени реакции, повлияващи сърцето, като пролонгирано QT-време в ЕКГ и torsades de pointes – специална форма на вентрикуларна тахикардия.

Lorano® akut не показва клинически значими седативни свойства при препоръчителната дневна доза от 10 mg.

По правило повишаване на апетита не се наблюдава по-често, отколкото при плацебо.

4.9. Предозиране:

Симптоми

Съобщени са били безсъние, тахикардия и главоболие, свързани с интоксикация.

Приложението на еднократна доза от 160 mg не предизвиква значими нежелани реакции.

Терапия

Ако е необходимо, интоксикацията трябва да се третира в зависимост от симптомите:

Трябва да се индуцира повръщане при пациента, дори и преди това да е имало спонтанно повръщане. Добре действа сироп от ипекакуана. При пациенти в безсъзнание не трябва да се индуцира повръщане.

Особено при деца трябва да се вземат предпазни мерки срещу аспирация.

След повръщане останалият в стомаха продукт трябва да се абсорбира чрез приложение на активен въглен, суспендиран във вода.

Ако повръщането е безрезултатно или противопоказано, трябва да се направи стомашна промивка като се използва физиологичен разтвор от натриев хлорид, особено при деца.



При възрастни може да се използва също вода от чешмата. Необходимо е да се отдели колкото е възможно по-голямо количество преди следващо вливане.

Солевите лаксативи забавят чревната абсорбция на вода чрез осмоза и поради това са подходящи за бързото разреждане на чревното съдържимо.

Loratadine не може да бъде отстранен от кръвта чрез хемодиализа. Не известно в каква степен може да се елиминира чрез перитонеална диализа.

След лечение в спешно отделение пациентът трябва да остане известно време под наблюдение.

5. Фармакологични данни:

5.1. Фармакодинамични свойства:

Терапевтична класификация:

АТС-код: R06 AX13

Loratadine е антихистамин със селективно действие върху периферните H_1 -рецептори (конкурентен рецепторен антагонист). Той инхибира дегранулацията на мастните клетки и блокира вторичните медиатори на възпалението като простагландини, левкотриени и редуцира експресията на цитокинини и адхезионни молекули. Проучвания върху ефекта върху ЦНС не показват депресиращи или антихолинергични свойства.

Loratadine показва много слаб афинитет към церебралните мембранни рецептори и преминава през кръвно-мозъчната бариера само в малки количества.

Авторадиографски проучвания на цялото тяло при плъхове и маймуни, проучвания върху разпределението в тъканите на радиоактивно белязан loratadine при мишки и плъхове и *in vivo* проучвания, проведени при мишки, са показали, че loratadin и неговите метаболити не преминават кръвно-мозъчната бариера. Проучвания върху белодробното и церебрално клетъчно H_1 -рецепторно свързване при морско свинче са показали, че субстанцията се свързва преференциално с H_1 -рецепторите от периферните нервни клетки, отколкото с тези от ЦНС.

Седативният профил на loratadine при дневна доза от 10 mg е сравним с този на плацебо. При продължително приложение не са били наблюдавани клинически значими промени по отношение на жизнените функции, лабораторните параметри, физикалните находки и ЕКГ. При проучвания с многократно



повишени дози е наблюдавана повишена честота на случаи на безсъние в зависимост от дозировката.

Loratadine не притежава значима H_2 -рецепторна активност, не инхибира всмукването на норадреналина и практически не оказва влияние върху кардиоваскуларната функция и пейсмейкърната активност на сърцето.

5.2. Фармакокинетични свойства:

След перорално приложение loratadine се абсорбира бързо и почти напълно се метаболизира след първо преминаване през черния дроб. При здрави доброволци дистрибуционният полу-живот на loratadine $t_{1/2\alpha}$ и неговия активен метаболит е около 1 или 2 часа.

При здрави доброволци основното терминално време на полупелиминиране на loratadine $t_{1/2(\beta)}$ е 12,4 h и 19,6 h за неговия активен метаболит.

Вариационната честота на $t_{1/2(\beta)}$ е голяма поради индивидуално различния метаболитен капацитет: 3-20 часа за loratadine и 8,8-92 часа за активния метаболит.

При почти всички пациенти AUC на метаболита е била по-голяма от тази на loratadine.

Loratadine се свързва в голяма степен с плазмените протеини (97-99%), а активния метаболит – 73-76%.

Данните за бионаличност на loratadine и неговия активен метаболит са пропорционални на дозата.

В рамките на 10 дни около 40% от дозата се екскретират чрез урината и 42% чрез фекалиите, главно под формата на конюгирани метаболити.

През първите 24 часа екскрецията се осъществява главно чрез бъбреците (27% от дозата). Само следи от непроменен loratadine и активен метаболит са открити в урината.

Фармакокинетичният профил на loratadine и неговия активен метаболит е сравним при здрави по-млади възрастни и при възрастни в напреднала възраст.

При пациенти с нарушена бъбречна функция AUC и C_{max} на loratadine, както и на неговия метаболит са били по-големи, отколкото при пациенти с нормална бъбречна функция. Основният елиминационен полу-живот на loratadine и неговия метаболит не е показал значителни разлики в сравнение с тези при здрави доброволци.

Хемодиализата не повлиява фармакокинетиката на loratadine и неговия активен метаболит при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност.



AUC и $C_{\max}$ на loratadine при пациенти с хронични, индуцирани от алкохол чернодробни нарушения са били два пъти по-високи, при което фармакокинетичният профил на метаболита не се различава съществено от този при пациенти с нормална чернодробна функция. Елиминационният полу-живот на loratadine и неговия метаболит е бил 24 и съответно 37 h и се увеличава със засилване тежестта на чернодробното заболяване.

Loratadine и неговия активен метаболит преминават през плацентата и в млякото. 48 h след приложение само 0,029% от дозата е преминала в млякото.

Проучване за бионаличност

През 1999 год. е проведено сравнително проучване за бионаличност (отворено, кръстосано, рандомизирано) при 39 пациента (20 жени, 19 мъже) - здрави дооброволци (18-42 години). То е показало съответни резултати след еднократно приложение на 3 таблетки (=30 mg loratadine) в сравнение с референтния препарат:

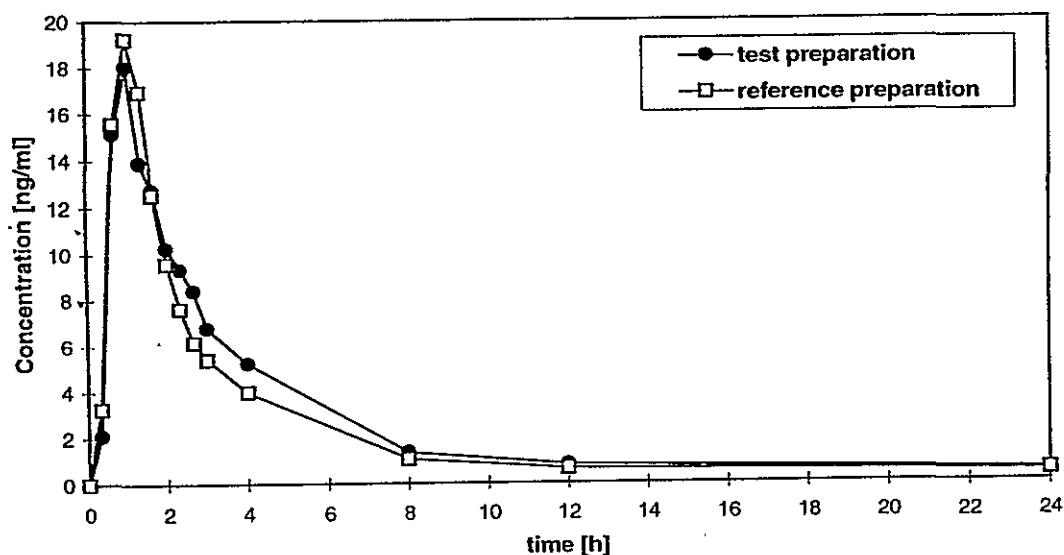
Loratadine

	<u>Тест препарат</u>	<u>Референтен препарат</u>
$C_{\max}$ [ng/ml] максимална плазмена концентрация	22,67 ± 18,93	23,97 ± 20,78
$t_{\max}$ [h] време до макси- мална плазмена концентрация	1,05 ± 0,42	0,99 ± 0,31
AUC _{0-t} [ng/ml*h] Площ под кривата концентрация/време	67,82 ± 86,03	59,99 ± 61,95
AUC _{0-∞} [ng/ml*h] Площ под кривата концентрация/време	72,93 ± 91,91	64,94 ± 64,93

Параметрите са означени като основни стойности и стандартно отклонение.



Основните празмени концентрации на loratadine в сравнение с референтния препарат в диаграма концентрация-време:



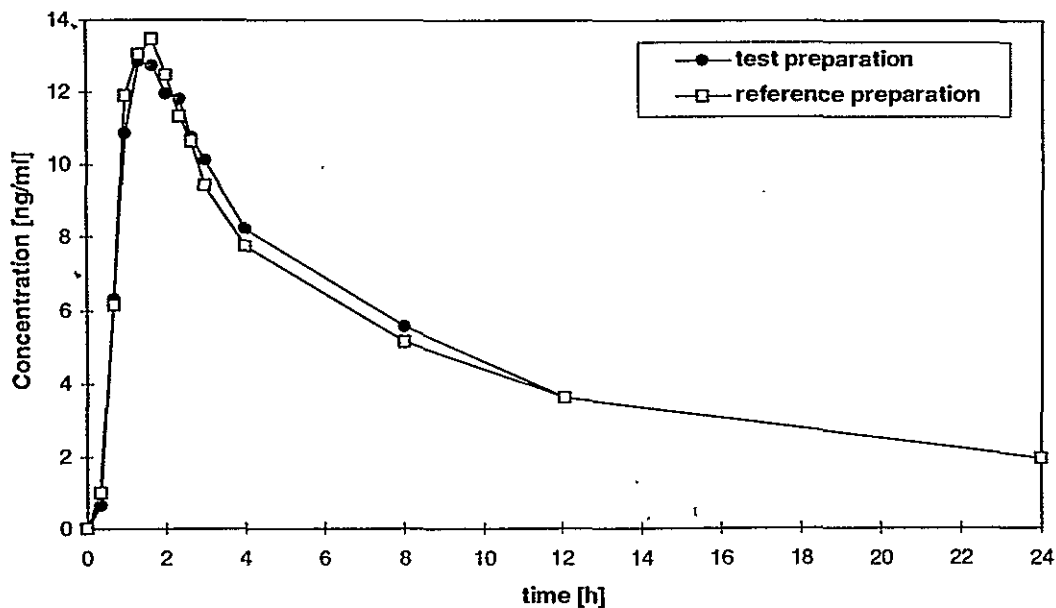
Descarboethoxyloratadine:

	<u>Тест препарат</u>	<u>Референтен препарат</u>
C_{max} [ng/ml] максимална плазмена концентрация	$15,66 \pm 5,25$	$15,35 \pm 4,25$
t_{max} [h] време до макси- мална плазмена концентрация	$1,74 \pm 0,78$	$1,51 \pm 0,64$
AUC_{0-t} [ng/ml*h] Площ под кривата концентрация/време	$164,5 \pm 64,9$	$162,4 \pm 73,2$
$AUC_{0-\infty}$ [ng/ml*h] Площ под кривата концентрация/време	$167,8 \pm 65,1$	$165,6 \pm 73,6$



Параметрите са означени като основни стойности и стандартно отклонение.

Основните плазмени концентрации на descarboethoxyloratadine в сравнение с референтния препарат в диаграма концентрация-време:



5.3. Предклинични данни за безопасност:

Хронична токсичност:

Проучвания за хронична токсичност са били проведени при плъхове и маймуни. При плъхове са били наблюдавани фокална дегенерация и миокардна фиброза на сърцето при 360 кратна терапевтична доза. В черния дроб са наблюдавани центрилобуларна хепатоцитна хипертрофия. Съобщена е тестикуларна атрофия. При плъхове и маймуни са били наблюдавани симптоми на обратима фосфолипидоза (80 кратна или 40 кратна терапевтична доза), които не са били потвърдени при проучвания при хора.



Канцерогенност

Проведени са проучвания за канцерогенност при мишки и плъхове. Наблюдавани са били повишена хепатоцелуларна хиперплазия и хепатоцелуларни аденоми.

Мутагенност

Loratadine не е показал мутагенни ефекти при редица тестове in vitro и in vivo.

Репродуктивна токсичност

Loratadine не е довел до увреждане на ембриона/плода или до нарушения на фертилността при плъхове и зайци до дозировки над терапевтичните. Ефекти са наблюдавани само при дози, токсични за възрастните животни. Loratadine и неговите метаболити преминават през плацентарната бариера на плъхове, но по правило по-ниски концентрации достигат до тъканите на фетуса, отколкото в плазмата на майката.

Забележка

Противоречиви резултати, постигнати при предклинични проучвания не могат категорично да изключат кардиотоксичен потенциал на loratadine.

6. Фармацевтични данни:

6.1. Списък на помощните вещества и техните количества:

Lactose monohydrat	69,175 mg
Maize starch	18,000 mg
Silica, colloidal anhydrous	1,825 mg
Magnesium stearate	1,000 mg

Съвет към диабетиците

1 таблетка съдържа по-малко от 0,01 въглехидратни единици.

6.2. Физико-химични несъвместимости:

Не са известни.

6.3. Срок на годност:

Срокът на годност на препарата е 3 години от датата на производство. Да не се прилага след изтичане на датата, означена върху опаковката.



6.4. Специални условия за съхранение:

Да се съхранява при температура под 25°C.

Да се съхранява на места, недостъпни за деца.

6.5. Данни за опаковката:

Оригинална опаковка, съдържаща 7 и 14 таблетки.

6.6. Препоръки при употреба:

Няма специални инструкции за употреба.

7. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба:

Hexal AG

Industriestrasse 25

D-83607 Holzkirchen

Germany

Tel.: 08024/908-0

Fax: 08024/908 290

8. Регистрационен номер в регистъра:

9. Дата на първо разрешаване за употреба на лекарствения продукт:

10. Дата на актуализация на текста:

Март, 2002

