

BULA: HISTADIN COMPRIMIDO CÓD. 4004260

COR: 1x1

Pantone Process Black U Dimensão: 430 x 210 mm

Escala: 100%

Plataforma: Macintosh Software: Indesign CS5

Prova nº 04

Elaborado por: AST DESIGN

Data: 11/05/2011

Revisado por: DME - Adriana

Alterações

- Alteração do código, de 024208/4000969 para 4004260
 Alteração da faca, de 240x150mm para 430x210mm
 Alteração do texto, conforme novo texto enviado pelo
- Desmembramento das formas farmacêuticas Comprimido e
- Xarope Alteração do farm resp. de BSB, de Emanuelle para José Eduardo

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 idade. 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 desse estudo foram relativamente baixos em comparação com os de outros estudos clínicos.

De 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 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 suspensão em pacientes com 2 a 12 anos de idade com sinais e sintomas de transtornos cutâneos alérgicos. 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. Em um estudo que avaliou pacientes que tinham 2 a 6 anos de idade, a dose de terfenadina administrada foi de 30 mg 2x/dia.

Os resultados desses três estudos demonstraram que tanto a loratadina como a terfenadina reduziram significantemente (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

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. 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% dagueles 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. 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 tolerabilidade foi boa e não houve alterações clínicas fora do comum nos valores de testes laboratoriais, eletrocardiograma ou exame físico. Ao contrário de outros agentes catiônicos anfifílicos, a loratadina não induziu fosfolipidose e as únicas reações adversas relacionadas à droga relatadas foram soluços e cefaleia. 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 criancas 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 reacões 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 pacientes.

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.

CONTRAINDICAÇÕES

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

Modo de usar e cuidados de conservação depois de aberto Seguir as instrucões do item "POSOLOGIA".

Adultos e criancas acima de 12 anos ou com peso corporal acima de 30 kg: um comprimido (10 mg) uma vez por dia.

. 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. Histadin não contém corantes.

ADVERTÊNCIAS

A segurança e a eficácia de **Histadin** em crianças abaixo de 2 anos ainda não foram estabelecidas. Pacientes com hepatopatia grave devem iniciar o tratamento com doses baixas de **Histadin**, uma vez que podem ter uma depuração reduzida de loratadina; uma dose inicial de 5 mg ou 5 mL diários ou de 10 mg ou 10 mL em dias alternados é recomendada.

USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO

Uso durante a gravidez e lactação

Não está estabelecido se o uso de **Histadin** pode acarretar riscos durante a gravidez ou lactação. Portanto, o medicamento só deverá ser utilizado se os benefícios para a mãe justificarem o risco

Considerando que a loratadina 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 lactação ou pela interrupção do uso do produto.

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

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.

Interações medicamentosas

Quando administrado concomitantemente com álcool, Histadin não exerce efeitos potencializadores, como foi demonstrado por avaliações em estudos de desempenho psicomotor. Aumento das concentrações plasmáticas de loratadina tem sido relatado em estudos clínicos controlados, após o uso concomitante com cetoconazol, eritromicina ou cimetidina, porém, sem alterações clinicamente significativas (incluindo eletrocardiográficas). Outros medicamentos conhecidamente inibidores do metabolismo hepático devem ser co-administrados 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.

Reações adversas a medicamentos

Histadin 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 gastrintestinais como náuseas e gastrite e também manifestações alérgicas cutâneas (exantema ou rash).

Reações adversas como alopecia, anafilaxia, função hepática alterada, taquicardia e palpitações foram relatadas raramente com a utilização de **Histadin** comprimidos.

Sonolência, taquicardia e cefaleia têm sido relatadas com doses excessivas. Uma única ingestão de 160 mg de loratadina não produziu efeitos adversos. Em caso de superdose, o tratamento, que deverá ser imediatamente iniciado, é sintomático e coadiuvante

Tratamento – O paciente deverá ser induzido ao vômito, ainda que tenha ocorrido emêse

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 emêse 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 emêse, 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 tenhá 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. A loratadina não é significativamente depurada por hemodiálise. Após administrar-se tratamento de emergência, o paciente deve permanecer sob observação clínica.

Manter o produto em sua embalagem original, conservar em temperatura ambiente (entre 15° e 30°C) e proteger da umidade.

O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação (vide cartucho).

Número do lote, data da fabricação e data da validade: vide cartucho

Registro MS - 1.0497.1185



UNIÃO OUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A Rua Cel, Luiz Tenório de Brito, 90 - Embu-Guacu - S

CEP 06900-000 - SAC 0800 11 1559 CNPJ 60.665.981/0001-18 – Indústria Brasileira Farm. Resp.: Vanessa Cristina Scaldelai Stierle CRF-SP n° 15.895

Fabricado na Unidade Fabril Trecho 1 Conjunto 11 Lotes 6 a 12 Pólo de Desenvolv Brasília - DF CEP: 72549-555 CNPI: 60 665 981/0007-03 - Indústria Brasileira Farm. Resp.: José Eduardo S. Martins - CRF-DF nº 4268

Histadin loratadina

Comprimido



III IDENTIFICAÇÃO DO PRODUTO

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÕES:

Comprimido 10 mg: embalagem com 12 comprimidos.

LISO ORAL

USO ADULTO

COMPOSICÃO:

Cada comprimido contém:

loratadina Excipientes: croscarmelose sódica, laurilsulfato de sódio, lactose, estearato de magnésio, celulose microcristalina, dióxido de silício coloidal e talco.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

Como este medicamento funciona?

Histadin pertence a uma classe de medicamentos conhecidos como anti-histamínicos, que ajudam a reduzir os sintomas da alergia, prevenindo os efeitos da histamina, uma substância produzida pelo próprio corpo.

Os sinais e sintomas oculares e nasais da rinite alérgica são rapidamente aliviados após a administração oral do produto.

Por que este medicamento foi indicado?

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

Quando não devo usar este medicamento?

Contraindicações

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

Se você estiver grávida ou amamentando ou se tiver doença no fígado, procure seu médico ou farmacêutico

Uso durante a gravidez e lactação (amamentação)

Não está estabelecido se o uso de **Histadin** pode acarretar riscos durante a gravidez ou lactação. Portanto, o medicamento só deverá ser utilizado se os benefícios para a mãe justificarem o risco

Considerando que a loratadina 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 lactação ou interrupção do uso do produto.

Nos pacientes idosos não há necessidade de alteração de dose, pois não ocorrem alterações da metabolização decorrentes da idade. Devem-se seguir as mesmas orientações dadas aos adultos.

Caso você tenha alguma doença no fígado ou insuficiência renal, a dose inicial deverá ser diminuída para um comprimido em dias alternados. Neste caso, procure seu médico.

Interações medicamentosas

Histadin não tem mostrado efeito aditivo com bebidas alcoólicas.

Alterações em exames laboratoriais

Comunique seu médico ou farmacêutico se você for fazer algum teste de pele para detectar alergia. O tratamento com Histadin deverá ser suspenso dois dias antes da execução do teste, pois poderá afetar os resultados.

Este medicamento não deve ser utilizado por crianças menores de 2 anos de idade.





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

Informe ao médico ou cirurgião-dentista o aparecimento de reações indesejáveis.

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Como devo usar este medicamento?

Aspectos físicos:

O comprimido é branco, circular, biconvexo e vincado.

Dosagem:

Adultos e crianças acima de 12 anos ou com peso corporal acima de 30 kg: 1 comprimido de **Histadin** (10 mg) uma vez por dia.

Se você esquecer de tomar uma dose na hora certa, tome-a assim que possível e depois reajuste os horários de acordo com a última dose tomada, continuando o tratamento conforme os novos horários programados. Não tome duas doses de uma só vez.

Seu médico ou farmacêutico irá informar quando você deve parar de tomar este medicamento.

Como usar

Histadin é indicado para uso oral e deve ser utilizado de acordo com as instruções contidas no item "Dosagem".

Siga corretamente o modo de usar. Não desaparecendo os sintomas, procure orientação médica ou de seu cirurgião-dentista.

Não use o medicamento com prazo de validade vencido. Antes de usar observe o aspecto do medicamento.

Quais os males que este medicamento pode causar?

Junto com efeitos necessários para o seu tratamento, os medicamentos podem causar efeitos não desejados. Apesar de nem todos os efeitos colaterais ocorrerem, você deve procurar atendimento médico caso algum deles ocorra.

Histadin geralmente não causa secura na boca ou sonolência.

Os efeitos mais comuns são: dor de cabeça, cansaço, perturbação estomacal, nervosismo e erupções da pele. Em casos raros, perda de cabelo, reações alérgicas severas, problemas de fígado, taquicardia e palpitações foram relatados.

O que fazer se alguém usar uma grande quantidade deste medicamento de uma só vez? Este medicamento deve ser usado somente na dose recomendada. Se você utilizar grande quantidade deste medicamento proque impediamento socroro médico levando a bula do

quantidade deste medicamento, procure imediatamente socorro médico levando a bula do produto.

O que fazer antes de procurar socorro médico?

Deve-se evitar a provocação de vômitos e a ingestão de alimentos ou bebidas. O mais indicado é procurar um serviço médico portando a embalagem do produto e, de preferência, sabendo-se a quantidade exata de medicamento ingerida pelo paciente. Pode-se, alternativamente, solicitar o auxílio ao Centro de Assistência Toxicológica da região, o qual deve fornecer as orientações para a superdose em questão.

Onde e como devo guardar este medicamento?

Manter o produto em sua embalagem original, conservar em temperatura ambiente (entre 15° e 30° C) e proteger da umidade.

O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação (vide cartucho).

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

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

Histadin é rapidamente absorvido no tubo digestivo, após a ingestão oral. As concentrações plasmáticas máximas são atingidas em 1 hora e sua meia-vida é de 17 a 24 horas. A loratadina é metabolizada 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 loratadina.

Em caso de insuficiência hepática, há modificação dos parâmetros farmacocinéticos; a dose da loratadina 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 da loratadina 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 da loratadina em doses orais únicas que variaram de 10 a 160 mg. Nessas doses, a loratadina 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 significantemente 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 da loratadina 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 significantemente 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 da loratadina xarope, terfenadina suspensão e placebo na redução de pápulas e eritemas induzidos pela histamina. Nesse estudo, doses únicas de 10 mg de loratadina xarope e de 60 mg de terfenadina suspensão foram comparáveis na redução das pápulas e eritemas induzidos pela histamina e ambos os tratamentos foram significantemente mais eficazes que o placebo.

armacocinética clínica

No ser humano, a disposição farmacocinética e metabólica da loratadina com 3H e 14C foi investigada em voluntários normais saudáveis, após doses orais únicas. O perfil farmacocinético da loratadina 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, toram determinadas as proporcionalidades de dose, biodisponibilidade, extensão da excreção em leite de mulheres em lactação, efeito da alimentação sobre a absorção e a ligação da loratadina às proteínas plasmáticas.

A via metabólica da loratadina no ser humano é qualitativamente semelhante àquela nos animais. Após uma administração oral, a loratadina é bem absorvida e quase totalmente metabolizada. Em indivíduos adultos normais, as meias-vidas médias de eliminação foram de 8,4 horas (variando de 3 a 20 horas) para a loratadina 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 41% nas fezes durante um período de 10 dias. Aproximadamente 27% da dose são eliminados na urina durante as primeiras 24 horas. Os resultados dos estudos de ligação a proteínas plasmáticas revelaram que a loratadina 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 (Cmáx) da loratadina 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 (Cmáx) aumentaram em média aproximadamente 73% para a loratadina e 120% para o metabólito, em comparação com as AUCs e os picos de níveis plasmáticos (Cmáx) de pacientes com função renal normal. As meiasvidas médias de eliminação da loratadina (7,6 horas) e do seu metabólito (23,9 horas) não foram significantemente diferentes daquelas observadas em indivíduos normais. A hemodiálise não apresenta efeito sobre a farmacocinética da loratadina 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 (Cmáx) da loratadina foram o dobro, ao passo que o perfil farmacocinético do metabólito ativo não foi significantemente alterado em relação àquele de pacientes com função hepática normal. As meias-vidas de eliminação da loratadina e do seu metabólito foram de 24 horas e 37 horas, respectivamente, e aumentaram com a maior gravidade da doenca hepática.

No ser humano, o parâmetro de biodisponibilidade da loratadina e descarboetoxiloratadina é proporcional à dose. Os estudos de biodisponibilidade demonstraram a bioequivalência da loratadina administrada por via oral em forma de cápsula, comprimido, suspensão, solução e

Ad ingestão concomitante de alimento com a loratadina pode retardar ligeiramente a absorção (em aproximadamente uma hora), mas sem afetar significantemente a AUC. Do mesmo modo, o efeito clínico não é significantemente influenciado.

A loratadina e a descarboetoxiloratadina são eliminadas 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 loratadina é eliminada no leite na forma de descarboetoxiloratadina e loratadina sem alteração.

RESULTADOS DE EFICÁCIA

Estudos clínicos: rinite alérgica sazonal

Perfil de eficácia para o esquema de dosagem de 10 mg

A eficácia da 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 dias.

Embora os efeitos terapêuticos dos três esquemas de dosagem não tenham sido estatisticamente diferentes entre si, cada um deles foi significantemente mais eficiente que o placebo na redução dos sinais e sintomas da rinite alérgica (p < 0.04).

Em outros dois estudos randomizados, duplo-regos e multicêntricos de grande porte, a eficácia da loratadina foi comparada com a da clemastina, terfenadina e placebo. No primeiro desses estudos, a 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 significantemente mais eficazes que o placebo na redução dos sintomas de rinite alérgica durante todo o estudo (p < 0,01). Além disso, ao final do período do estudo, a melhora dos sintomas dos pacientes tratados com a loratadina foi maior que aquela dos pacientes tratados com a clemastina, e significantemente maior que aquela dos pacientes que receberam o placebo (p < 0,01).

O segundo estudo multicêntrico de 14 dias comparou a eficácia da loratadina 10 mg 1x/dia com a terfenadina 60 mg 2x/dia e placebo. A análise de endpoint mostrou que a redução média no escore de sintomas de pacientes tratados com a loratadina foi significantemente 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 significantemente diferente entre os grupos tratados com terfenadina e placebo. Além do mais, embora a loratadina e a terfenadina tenham sido mais eficazes que o placebo em melhorar os espirros, o prurido nasal e o prurido/queimação nos olhos, a loratadina, mas não a terfenadina, foi significantemente 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 da 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. Os resultados desses estudos clínicos corroboraram com os achados anteriores por terem demonstrado que a 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 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 da 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. Além disso, um desses estudos comparou a eficácia da loratadina em esquemas de dosagem de 20 mg 2x/dia e 40 mg 1x/dia. Os resultados desses estudos indicaram que a loratadina na dose de 40 mg 1x/dia foi tão eficaz quanto outros agentes comparativos ativos e foi significantemente mais eficaz que o placebo na redução dos sintomas da rinite alérgica sazonal (p ≤ 0.01). Além do mais, a eficácia da loratadina em um esquema de dosagem de 20 mg 2x/dia não foi significantemente 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 doseresposta significante observada no estudo de determinação da dose.

O início de ação nos pacientes tratados com a loratadina nas doses de 10 mg e 40 mg 1x/dia foi comparado com astemizol 10 mg 1x/dia ou placebo. Em ambos os esquemas de dosagem, 10 e 40 mg 1x/dia, os pacientes tratados com a loratadina apresentaram um alívio dos sintomas significantemente mais cedo que aqueles tratados com astemizol ou placebo (p < 0,01). Alívio parcial dos sintomas nos pacientes tratados com a 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 da loratadina em pacientes com rinite alérgica perene foi avaliada em várias investigações clínicas duplo-cegas e multicêntricas.

Em dois estudos, a eficácia da loratadina 10 mg 1x/dia foi comparada com a terfenadina 60 mg 2x/dia e placebo. Os resultados de um dos estudos demonstraram reduções comparáveis nos escores dos sintomas totais nos grupos da loratadina e terfenadina. Os escores dos sintomas nesses grupos foram significantemente maiores que no grupo do placebo ($p \le 0,04$). 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 àquelas no grupo da terfenadina e clinicamente significativas, bem como numericamente maiores que aquelas no grupo do placebo. 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 meses. Em dois desses estudos, a loratadina e os comparativos ativos não foram significantemente diferentes nem entre si, nem em relação ao placebo. 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 prazo. 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 significantemente os escores dos sintomas totais, em comparação com os escores basais ($n \le 0.001$).

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-cegos.

Em um desses estudos, 10 mg de loratadina 1x/dia foi significantemente 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 substanciados pela avaliação feita pelos médicos, que também revelou que os comprimidos de loratadina eram significantemente mais eficazes que o placebo (p < 0,01).

Em outro estudo, a eficácia da lóratadina 10 mg 1 x/dia foi comparada com a terfenadina 60 mg 2 x/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 terfenadina, de 55% e 37% respectivamente, foram significantemente maiores que nos pacientes tratados com placebo, 18% (p < 0,01). 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 endpoint. Em mais 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 significantemente os

escores dos sintomas em relação aos escores basais (p < 0,01). 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 xarope foi avaliada em crianças com rinite alérgica sazonal ou transtornos cutâneos alérgicos crônicos.

Um estudo de rinite alérgica sazonal de 14 dias em pacientes com 3 a 6 anos de idade comparou a eficácia da loratadina xarope à terfenadina 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/dia. Os resultados demonstraram que, tanto a loratadina como a terfenadina reduziram significantemente (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 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 sazonal. 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 significantemente maiores (p ≤ 0,05) que no grupo placebo. As reduções nos escores dos sintomas totais entre os grupos de tratamento da loratadina e clorfeniramina não foram significantemente diferentes. No endpoint, as reduções em relação aos valores basais nos grupos de tratamento com loratadina e clorfeniramina foram numericamente maiores, mas não significantemente 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,