Modelo de texto de bula
Profissional de saúde

LORATAMED®
CIMED INDÚSTRIA S.A.
XAROPE
1 MG/ML

Modelo de texto de bula
Profissional de saúde

I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

LORATAMED®
loratadina
APRESENTAÇÕES
Xarope de 1 mg / mL em embalagem com 1 frasco com 100 mL acompanhado de 1 copo dosador e 50 frascos com 100 mL acompanhado com 50 copos dosadores.

USO ORAL
USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 2 ANOS
COMPOSIÇÃO
Cada 1 mL de xarope contém:
loratadina ..... 1 mg
Excipientes* q.s.p.: ..... 1 mL
* ácido cítrico, citrato de sódio, ciclamato de sódio, sacarina sódica, benzoato de sódio, glicerol, propilenoglicol, sorbitol, maltitol, edetato de sódio, macrogol, aroma idêntico ao natural de uva, água purificada.

II - 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 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[3]. 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-cegos e multicêntricos de grande porte, a eficácia da loratadina foi comparada com a da clemastina, terfenadina e placebo[4, 5]. 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 ($p < 0,01$)[4]. 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[5]. 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[6, 7]. 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 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 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[8-12, 28-30]. Além disso, um desses estudos comparou a eficácia da loratadina em esquemas de dosagem de 20 mg 2x/dia e 40 mg 1x/dia[8]. 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 ($p \leq 0,01$). 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 dose-resposta 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[4, 12]. 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 ($p < 0,01$). Um 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[13-17].
Em dois estudos, a eficácia da 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 da loratadina e terfenadina[13]. Os escores dos sintomas nesses grupos foram significantemente maiores que no grupo do placebo ($p \leq 0,04$). Na análise de endpoint, as reduções nosescorem 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 significativos, bem como numericamente maiores que aquelas no grupo

do placebo[14]. 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[15-17]. Em dois desses estudos, a loratadina e os comparativos ativos não foram significantemente 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 prazo[17]. 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 ($p \leq 0,001$).
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-cegos[18-21].
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 ($p < 0,01$)[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 significantemente 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 endpoint[20].
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 significantemente 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 crônicos[22-27].
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 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 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 sazonal[23]. 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 ($p \leq 0,05$) que no grupo placebo.
As reduções nos escores dos sintomas totais entre os grupos de tratamento da loratadina e clorfeniramina não foram 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, 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[24]. 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 alérgicos[25-27]. 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/dia[25].
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 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 10 mg 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 anfifílicos, a loratadina não induziu fosfolipidose e as únicas reações adversas relacionadas à droga relatadas foram soluços e cefaleia[32].
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 pacientes[4-7].

Referências bibliográficas:
1 - Batenhorst, R.L. et al: Pharmacologic Evaluation of Loratadine (SCH 2985l), 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 ResearchDivision, 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 ResearchDivision, Kenilworth, N.J., 1985.(I85-209).
8 – Bruttmann, 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 Clemastic 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., l985. (I85- 216, I85-219).
20 - Herbert, J. et al: The Safety and Efficacy of SCH 29851 (l0 mg OD) in the Management of Idiopathic Chronic Urticaria. Schering-Plough Corporation, Clinical Research Division, Kenilworth, N.J., l985. (I85- 310).
21 - Saraceno, E.B. et al: The Safety and Efficacy of SCH 2985l (l0 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 - Vareltzides, 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- PloughCorporation, 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, ClinicalResearch Division, Kenilworth, N.J., 1990. (M87-768A).
28 – Kunkel, G. et al: Sutdy 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 – Bruttmann, 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

Loratadina é um anti-histamínico tricíclico potente, de ação prolongada, com atividade seletiva e antagônica nos receptores H1 periféricos.
Loratadina é rapidamente absorvido no tubo digestivo, após a ingestão oral e sofre um extenso metabolismo de primeira pssagem, principalmente pelo CYP3A4 e CYP2D6. A loratadina 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 loratadina é de 17 a 24 horas. Em indivíduos normais, a meia vida de distribuição plasmática de loratadina e do metabólito ativo são de 1 e 2 horas, respectivamente.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 de 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 (28dias). 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.

Farmacocinética 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, 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 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 421% 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 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 meias-vidas 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 doença 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 xarope.
A 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.

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 loratadina, uma vez que podem ter uma depuração reduzida de loratadina; uma dose inicial de 10 mL em dias alternados é recomendada em adultos e crianças com peso acima de 30 Kg e 5mL (5mg) para crianças com peso inferior a 30Kg.
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 loratadina 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 loratadina. 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 loratadina durante a gravidez.

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 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, a loratadina não teve influência na capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
Quando administrado concomitantemente com álcool, loratadina 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 (inibidores da CYP 3A4) ou cimetidina (inibidores da CYP 3A4 e CYP 2D6), 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
Conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), protegido da luz e umidade.
O prazo de validade do medicamento é de 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.
Loratamed® xarope é um líquido límpido, incolor a amarelo claro, que apresenta aroma característico de uva.

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: 10 mL de loratadina (10 mg) uma vez por dia. Não administrar mais de 10 mL em 24 horas.
Crianças de 2 a 12 anos:
- Peso corporal abaixo de 30 kg: 5 mL (5 mg) de Loratamed® uma vez por dia. Não administrar mais de 5 mL em 24 horas.

- Peso corporal acima de 30 kg: 10 mL (10 mg) de Loratamed® uma vez por dia. Não administrar mais de 10 mL 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
Loratamed® 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*).
Durante a comercialização de Loratadina xarope, 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 loratadina 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 Loratamed® 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 loratadina 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. A loratadina não é significativamente depurada por hemodiálise e não se sabe se é eliminada por diálise peritoneal. Após administrar-se tratamento de emergência, o paciente deve permanecer sob observação clínica.

Não há informações que indiquem abuso ou dependência com loratadina.

Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

II - DIZERES LEGAIS

Reg. MS 1.4381.0254
Farm. Resp.: Charles Ricardo Mafra
CRF-MG 10.883

Fabricado por: **CIMED INDÚSTRIA S.A.**
Pouso Alegre - MG

Registrado por: **CIMED INDÚSTRIA S.A.**
Avenida Angélica, 2.248, 6º andar, conjunto 61, Consolação - São Paulo - SP
CEP: 01228-200 - CNPJ: 02.814.497/0001-07

Indústria Brasileira - Marca Registrada®

SIGA CORRETAMENTE O MODO DE USAR, NÃO DESAPARECENDO OS SINTOMAS PROCURE ORIENTAÇÃO MÉDICA.

SAC (Serviço de Atendimento ao Consumidor)
0800 704 46 47 www.cimedremedios.com.br

Modelo de texto de bula
Profissional de saúde

Histórico de alteração para a bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/ notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do Expediente	**N° do expediente**	**Assunto**	**Data do Expediente**	**N° do expediente**	**Assunto**	**Data da aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
03/04/2020	1008615/20-3	10457 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	03/04/2020	1008615/20-3	10457 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	03/04/2020	Inclusão inicial	VP / VPS	1 MG/ML XPE CT FR PLAS AMB X 100 ML + COP
30/04/2020	1337216/20-5	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	30/04/2020	1337216/20-5	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	30/04/2020	Dizeres legais: Inclusão de nova apresentação comercial (50 frascos).	VP / VPS	1 MG/ML XPE CT FR PLAS AMB X 100 ML + COP 1 MG/ML XPE CX 50 FR PLAS AMB X 100 ML + COP
19/11/2020	3882087/20-1	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	19/11/2020	3882087/20-1	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	19/11/2020	9.Reações adversas	VPS	1 MG/ML XPE CT FR PLAS AMB X 100 ML + COP 1 MG/ML XPE CX 50 FR PLAS AMB X 100 ML + COP
22/02/2022	--	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	22/02/2022	--	10450 - SIMILAR - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC	22/02/2022	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	1 MG/ML XPE CT FR PLAS AMB X 100 ML + COP 1 MG/ML XPE CX 50 FR PLAS AMB X 100 ML + COP

Modelo de texto de bula
Profissional de saúde

					60/12RDC 60/12				

Modelo de texto de bula
Profissional de Saúde

LORATAMED®
CIMED INDÚSTRIA S.A.
COMPRIMIDO
10 MG

Modelo de texto de bula
Profissional de Saúde

I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Loratamed®
loratadina

Apresentações:
Comprimido de 10 mg em embalagem com 12 ou 360 comprimidos

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 12 ANOS

Uso oral

Composição:
Cada comprimido contém:
loratadina ....10 mg
Excipientes* q.s.p.: .....1 comprimido
*lactose monoidratada, amido e 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 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[3]. 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-cegos e multicêntricos de grande porte, a eficácia da Loratadina foi comparada com a da clemastina, terfenadina e placebo[4, 5]. 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 ($p < 0,01$)4. 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[5]. 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[6, 7]. 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 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 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[8-12, 28-30]. Além disso, um desses estudos comparou a eficácia da loratadina em esquemas de dosagem de 20 mg 2x/dia e 40 mg 1x/dia8. 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 ($p \leq 0,01$). 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 dose-resposta 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[4, 12]. 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 ($p < 0,01$). Um 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[13-17].

Em dois estudos, a eficácia da loratadina 10 mg 1x/dia foi comparada com a terfenadina 60 mg 2x/dia e placebo[13, 14]. Os resultados de um dos tudos demonstraram reduções comparáveis nos escores dos sintomas totais nos grupos da loratadina e terfenadina[13]. Os escores dos sintomas nesses grupos foram significantemente maiores que no grupo do placebo ($p \leq 0,04$). Na análise de endpoint, as reduções nos escores dos sintomas totais fora 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 significativos, bem como numericamente maiores que aquelas no grupo

do placebo[14]. 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[15-17]. Em dois desses estudos, a loratadina e os comparativos ativos não foram significantemente 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 prazo[17]. 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 ($p \leq 0,001$).
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-cegos[18-21].
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 ($p < 0,01$)[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 significantemente 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 endpoint[20].
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 significantemente 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 crônicos[22-27].
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 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 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 sazonal[23]. 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 ($p \leq 0,05$) que no grupo placebo.
As reduções nos escores dos sintomas totais entre os grupos de tratamento da loratadina e clorfeniramina não foram 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, 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[24]. 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 alérgicos[25-27]. 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/dia[25].
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 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 anfifílicos, a loratadina não induziu fosfolipidose e as únicas reações adversas relacionadas à droga relatadas foram soluços e cefaleia[32].
Um perfil farmacocinético semelhante foi demonstrado em pacientes de 1 a 2 anos de idade que receberam dose única de LORATAMED® Xarope contendo 2,5 mg de loratadina, em comparação com crianças mais velhas e adultos que receberam a dose recomendada apropriada de LORATAMED® 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 pacientes[4-7].

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 ResearchDivision, 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 ResearchDivision, Kenilworth, N.J., 1985.(I85-209).
8 – Bruttmann, 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 Clemastic 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 ofIdiopathic 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 IdiopathicChronic Urticaria. Schering-Plough Corporation, Clinical Research Division, Kenilworth, N.J., l985. (I85-216, I85-219).
20 - Herbert, J. et al: The Safety and Efficacy of SCH 29851 (l0 mg OD) in the Management of IdiopathicChronic Urticaria. Schering-Plough Corporation, Clinical Research Division, Kenilworth, N.J., l985. (I85-310).
21 - Saraceno, E.B. et al: The Safety and Efficacy of SCH 2985l (l0 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 - Vareltzides, 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-PloughCorporation, 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, ClinicalResearch Division, Kenilworth, N.J., 1990. (M87-768A).
28 – Kunkel, G. et al: Sutdy 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 – Bruttmann, 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

LORATAMED® é um anti-histamínico tricíclico potente, de ação prolongada, com atividade seletiva e antagônica nos receptores H1 periféricos. LORATAMED® é rapidamente absorvido no tubo digestivo, após a ingestão oral e sofre um extenso metabolismo de primeira passagem, principalmente pelo CYP3A4 e CYP2D6. A loratadina 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 loratadina é de 17 a 24 horas. Em indivíduos normais, a meia vida de distribuição plasmática de loratadina e do metabólito ativo são de 1 e 2 horas, respectivamente. 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 LORATAMED®.

Em caso de insuficiência hepática, há modificação dos parâmetros farmacocinéticos; a dose de LORATAMED® 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.

Farmacocinética 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, 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 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 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 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 meias-vidas 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 doença 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 xarope.
A 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.

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 LORATAMED®, uma vez que podem ter uma depuração reduzida de loratadina; 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 LORATAMED® 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 loratadina. 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 loratadina durante a gravidez.
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 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, a loratadina não teve influência na capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

LORATAMED® não contém corantes.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
Quando administrado concomitantemente com álcool, LORATAMED® 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 (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
Conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30ºC). Proteger da luz e umidade.

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.

O comprimido de Loratamed® é branco, circular, plano, com vinco unilateral, homogêneo na cor e isento de material estranho.

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 LORATAMED® (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 horário da tomada do medicamento pelo restante do tratamento.

9. REAÇÕES ADVERSAS
LORATAMED® 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 manifestações alérgicas cutâneas (exantema ou *rash*).
Durante a comercialização de LORATAMED® 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 LORATAMED® 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, nofique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE
A ingestão de loratadina 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 loratadina 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. A loratadina não é significativamente depurada por hemodiálise e não se sabe se é eliminada 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.

II - DIZERES LEGAIS
Reg. MS: 1.4381.0253
Farm. Resp.: Charles Ricardo Mafra
CRF-MG: 10.883

Fabricado e embalado por:
CIMED INDÚSTRIA S.A.
Pouso Alegre – MG

OU

Embalado por**:**
ATHOSFARMA INDUSTRIA E COMERCIO DE EMBALAGENS LTDA.
Rua Alberto Guizzo, 919, Distrito Industrial João Narezzi – Indaiatuba – SP
CEP: 13347-402 - CNPJ: 18.747.650/0001-60

Modelo de texto de bula
Profissional de Saúde

Registrado por:
CIMED INDÚSTRIA S.A.
Avenida Angélica, 2.248, 6º andar, conjunto 61, Consolação – São Paulo – SP
CEP: 01228-200 - CNPJ: 02.814.497/0001-07
Indústria Brasileira ® Marca Registrada

SIGA CORRETAMENTE O MODO DE USAR, NÃO DESAPARECENDO OS SINTOMAS PROCURE ORIENTAÇÃO MÉDICA.

SAC (Serviço de Atendimento ao Consumidor)

0800 704 46 47
www.cimedremedios.com.br

Modelo de texto de bula
Profissional de Saúde

Histórico de alteração para a bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do Expediente	**N° do expediente**	**Assunto**	**Data do Expediente**	**N° do expediente**	**Assunto**	**Data da aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
14/04/2020	1127088208	10457 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	14/04/2020	1127088208	10457 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	14/04/2020	Inclusão inicial	VP / VPS	10 MG COM CT BL AL PLAS PVC TRANS X 12 10 MG COM CT BL AL PLAS PVC TRANS X 360
05/11/2020	3880906201	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula publicação no Bulário RDC 60/12	05/11/2020	3880906201	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula publicação no Bulário RDC 60/12	05/11/2021	9. Reações adversas – alteração da frase "Em casos de eventos adversos, nofique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.".	VPS	10 MG COM CT BL AL PLAS PVC TRANS X 12 10 MG COM CT BL AL PLAS PVC TRANS X 360
23/11/2021	4647785211	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula publicação no Bulário RDC 60/12	23/11/2021	4647785211	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula publicação no Bulário RDC 60/12	23/11/2021	Dizeres Legais	VP / VPS	10 MG COM CT BL AL PLAS PVC TRANS X 12 10 MG COM CT BL AL PLAS PVC TRANS X 360
12/07/2023	0718118235	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula publicação no Bulário RDC 60/12	12/07/2023	0718118235	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula publicação no Bulário RDC 60/12	12/07/2023	Dizeres legais	VP / VPS	10 MG COM CT BL AL PLAS PVC TRANS X 12 10 MG COM CT BL AL PLAS PVC TRANS X 360
05/10/2023	1060018233	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	05/10/2023	1060018233	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	05/10/2023	Dizeres legais	VP / VPS	10 MG COM CT BL AL PLAS PVC TRANS X 12 10 MG COM CT BL AL PLAS PVC TRANS X 360
09/10/2023	-	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	09/10/2023	-	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	09/10/2023	Dizeres legais	VP / VPS	10 MG COM CT BL AL PLAS PVC TRANS X 12 10 MG COM CT BL AL PLAS PVC TRANS X 360