

1. **ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Clarinase®
Клариназе® таблетки с удължено освобождаване 5 mg/120mg

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВНОТА	
Приложение към	разрешение за употреба № 15217/12-12-06г
708/05.12.06	<i>[Signature]</i>

2. **КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

Всяка таблетка Clarinase съдържа 5 mg loratadine и 120 mg pseudoephedrine sulfate.
За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. **ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Таблетки с удължено освобождаване за перорална употреба.
Бели, кръгли, двойно изпъкнали, обвити и гладки таблетки.

4. **КЛИНИЧНИ ДАННИ**

4.1 **Терапевтични показания**

Clarinase Таблетки са предназначени за лечение на симптомите на сезонен алергичен ринит, придружен от назална конгестия.

4.2 **Дозировка и начин на приложение**

При възрастни и деца над 12-годишна възраст:

Една таблетка Clarinase два пъти дневно, с чаша вода. Таблетката трябва да се погълне цяла (без да се стрива, чуши или дъвче), независимо от приема на храна.

Не се препоръчва употребата на Clarinase от деца под 12-годишна възраст, поради липса на данни за безопасността и ефикасността при тази популация пациенти.

Продължителността на лечението трябва да е възможно най-кратка и то не бива да продължава след изчезване на симптомите. Препоръчва се продължителността на лечението да се ограничи до около 10 дни, тъй като действието на pseudoephedrine при хронична употреба намалява с течение на времето. След постигане на подобрение на конгестивното състояние на лигавицата на горните дихателни пътища, ако е необходимо, лечението може да продължи само с антихистаминов препарат.

Комбинираният лекарствен продукт не трябва да се приема от пациенти над 60-годишна възраст, а също и от пациенти с бъбречна или чернодробна недостатъчност (вж. точка 4.4).

4.3 **Противопоказания**

Clarinase таблетки са противопоказани при пациенти със свръхчувствителност или идиосинкразия към някоя от съставките на продукта, помощните вещества или към адренергични субстанции.

Поради съдържанието на pseudoephedrine, Clarinase таблетки са противопоказани и при пациенти на лечение с инхибитор на моноаминооксидазата (MAOI) или по време на двуседмичния период след прекратяване на това лечение, както и при пациенти, страдащи от

- тесноъгълна глаукома,
- ретенция на урината,
- сърдечно-съдови заболявания като исхемична болест на сърцето, тахикардията или тежка артериална хипертония,
- хипертиреоидизъм,



предишен хеморагичен мозъчно-съдов инцидент или наличие на фактори, които могат да увеличат риска от такъв инцидент, поради алфа-миметичното действие на вазоконстриктора, в комбинация с вазоконстриктори като bromocriptine, pergolide, lisuride, cabergoline, ergotamine, dihydroergotamine или всеки друг деконгестант, използван като назален деконгестант, по орален или назален път (phenylpropranolamine, phenylephrine, ephedrine...).

Clarinate не трябва да се приема по време на бременност (вж. точка 4.6).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Да не се превишава препоръчаната доза и продължителността на лечението (вж. точка 4.2.).

При пациенти на 60 и повече години има по-голяма вероятност симпатикомиметиците да предизвикат нежелани лекарствени реакции. Поради недостатъчни данни за безопасността и ефикасността при тази група пациенти, подходяща доза не може да се препоръча. Следователно, комбинираният продукт не трябва да се приема от пациенти над 60-годишна възраст.

Бъбречна или чернодробна недостатъчност: поради недостатъчни данни за безопасността и ефикасността при пациенти с бъбречна или чернодробна недостатъчност, подходяща доза не може да се препоръча. Следователно, комбинираният продукт не трябва да се приема от пациенти с бъбречна или чернодробна недостатъчност.

Пациентите следва да бъдат информирани, че лечението трябва да се прекъсне при случаи на хипертония, тахикардия, сърцебиене или сърдечна аритмия, гадене или други неврологични признаци (като главоболие или засилващо се главоболие).

Симпатикомиметиците могат да причинят симптоми на централна възбуда, с конвулсии или хипотензия, които да доведат до сърдечносъдов колапс. Тези ефекти се наблюдават най-често при деца, възрастни пациенти или при предозиране (вж. точка 4.9).

Повишено внимание е необходимо при пациенти, приемащи дигиталисови гликозиди, пациенти със сърдечни аритмии, хипертония, инфаркт на миокарда, диабет, обструкция на шийката на пикочния мехур или при анамнеза за бронхоспазм.

Повишено внимание е необходимо и при пациенти с глаукома, стенозираща пептична язва, пилородуоденална стеноза, хипертрофия на простатата, обструкция на везикалния цервикс, сърдечно-съдови заболявания или повишено вътреочно налягане.

Повишено внимание е необходимо и при пациенти, лекувани с други симпатикомиметици, включващи деконгестанти, потискащи апетита психостимуланти, психостимуланти от амфетаминов тип, антихипертензивни агенти, трициклически антидепресанти и други антихистамини.

Повишено внимание е необходимо и при пациенти, страдащи от мигрена, на лечение с ерготови алкалоидни вазоконстриктори.

Както при всички други стимуланти на централната нервна система, приемът на pseudoephedrine sulfate носи риск от злоупотреба. Увеличаването на дозата може да доведе до токсичност. Продължителната употреба може да причини устойчивост към лекарствения продукт, която да доведе до повишен риск от предозиране. Бързото намаляване на дозата може да доведе до поява на депресивни състояния.

Употребата на халогенирани анестетици по време на лечение с индиректни симпатикомиметични агенти може да доведе до остър периперативен хипертензивен пристъп.



Следователно, ако е предвидена хирургична интервенция, за предпочитане е лечението да бъде спряно 24 часа преди анестезията.

Спортистите следва да бъдат информирани, че приемът на pseudoephedrine може да доведе до положителни резултати при допинг-тестове.

Приемът на Clarinase трябва да бъде преустановен 48 часа преди извършване на дерматологични тестове за диагностициране на алергии, тъй като антихистамините могат да инхибират или да намалят реакцията на индикаторите за кожна реактивност.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Едновременният прием на loratadine с алкохол няма потенциращ ефект, което е било установено чрез психомоторни изследвания.

Поради широкия терапевтичен индекс на loratadine, не следва да се очакват клинично значими взаимодействия и такива не са били наблюдавани по време на проведените клинични проучвания (вж. точка 5.2).

Едновременната употреба на MAO-инхибитори и симпатикомиметици може да причини повишаване на кръвното налягане.

Симпатикомиметиците намаляват антихипертензивния ефект на α -methyldopa, месymlamine, reserpine, guanethidine и алкалоидите на чемерика.

Не се препоръчват комбинации със:

- bromocriptine, cabergoline, lisuride, pergolide: риск от вазоконстрикция и повишаване на артериалното налягане.
- dihydroergotamine, ergotamine, methylergometrine (допаминергични вазоконстриктори): риск от вазоконстрикция и повишаване на артериалното налягане.
- linezolid: риск от вазоконстрикция и повишаване на артериалното налягане.
- други вазоконстрикторни агенти, използвани като назални деконгестанти, с орален или назален прием (phenylpropranolamine, phenylephrine, ephedrine...): риск от вазоконстрикция.

Антиацидите увеличават абсорбцията на pseudoephedrine sulfate, каолинът я намалява.

4.6 Бременност и кърмене

Изследванията върху животни не са показали тератогенен ефект на loratadine. Безопасността при употребата на Clarinase по време на бременност не е достатъчно добре установена. Приемът на pseudoephedrine намалява маточния кръвоток на майката. Употребата на Clarinase е противопоказана по време на бременност.

Clarinase се екскретира в кърмата, поради което приложението му при кърмещи жени не се препоръчва.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

По време на клинични проучвания, при които е изследвана способността за шофиране при прием на loratadine, не са били наблюдавани никакви вредни ефекти. Въпреки това, много рядко, се съобщава за сънливост, която може да повлияе способността за шофиране и работа с машини.



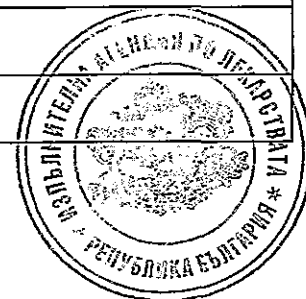
Не следва да се очаква неблагоприятно повлияване на психомоториката от pseudoephedrine sulfate.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежелани реакции, с честота по-голяма от тази при плацебо, за които е било съобщено по време на клинични проучвания при доза от 5 mg/120 mg Clarinase много чести (> 1/10); чести (> 1/100, < 1/10); нечести (> 1/1000, < 1/100); редки (> 1/10 000, < 1/1000); много редки (< 1/10 000)	
Нарушения в метаболизма и в храненето Чести:	Жажда
Психични нарушения Чести: Много чести:	Нервност, сънливост, депресия, безпокойство, анорексия Безсъние
Нарушения на нервната система (периферна и централна) Нечести: Чести:	Обърканост, тремор Световъртеж
Нарушения на автономната нервната система Нечести: Много чести:	Увеличено изпотвяване, горещи вълни, промяна на вкуса Сухота в устата
Нарушения на очите Нечести:	Сълзене
Нарушения на ухото и лабиринта Нечести:	Шум в ушите
Сърдечни нарушения Нечести: Чести:	Сърцебиене Тахикардия
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения Нечести: Чести:	Епистаксис Фарингит, ринит
Стомашно-чревни нарушения Чести:	Запек, повдигане
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища Нечести:	Миктурия, нарушения в уринирането
Нарушения на кожата и подкожната тъкан Нечести:	Сърбеж
Общи нарушения Чести:	Главоболие, умора

Други нежелани реакции, за които е било съобщавано много рядко в пост-маркетинговия период, са описани в следната таблица.

Нарушения на имунната система	Анафилаксия
Нарушения на нервната система	Световъртеж
Съдови нарушения	Хипертония



Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Кашлица, бронхоспазъм
Хепато-билиарни нарушения	Нарушена чернодробна функция
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Задържане на урина
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Алопеция

Други нежелани реакции само за loratadine, за които е било съобщено в клинични проучвания и по време маркетинговия период, са увеличаване на апетита, обриви и гастрит.

4.9. Предозиране

Симптомите на предозиране са основно от симпатикомиметичен характер, с изключение на слабата седация, която може предизвика loratadine, когато е приет в многократно по-голяма доза от препоръчаната. Симптомите могат да варират от депресивни прояви от страна на ЦНС (седация, апнея, понижена концентрация, цианоза, кома, кардиоваскуларен колапс) до възбуждане на ЦНС (безсъние, халюцинации, тремор или гърчове) и евентуална смърт. Други признаци и симптоми могат да бъдат: главоболие, тревожност, затруднения при уриниране, мускулна слабост или напрегнатост, еуфория, възбуда, тахикардия, сърцебиене, жажда, изпотяване, гадене, повръщане, болка в областта на сърцето, световъртеж, шум в ушите, атаксия, замъглено виждане, хипертония или хипотония. Възбудата на ЦНС е възможна особено при деца, като се проявява с атропиноподобни симптоми (сухота в устата, неподвижни и разширени зеници, зачервяване, хипертермия и стомашно-чревни симптоми).

Лечение: В случай на предозиране се препоръчва незабавно симптоматично и поддържащо лечение, което продължава до необходимост. Може да се приеме активен въглен, разтворен във вода, който да абсорбира останалия в стомаха лекарствен продукт. Да се извърши промивка на стомаха с физиологичен разтвор, особено при деца. При възрастни може да се използва обикновена вода. Преди всяка следваща промивка трябва да се отстрани колкото е възможно повече от приетото количество. Loratadine не се елиминира чрез хемодиализа и не е известно дали може да бъде елиминиран чрез перитонеална диализа. След спешното лечение, пациентът трябва да остане под лекарско наблюдение.

Лечението на предозиране с pseudoephedrine е симптоматично и поддържащо. Не трябва да се използват стимуланти (аналептици). Хипертонията може да се контролира с алфа-блокери, а тахикардията с бета-блокери. За контрол на гърчовете могат да бъдат използвани барбитурати с кратко действие, diazepam или paraldehyde. При хипертермия, особено при деца, да се използва кърпа, напоена с хладка вода или хипотермна завивка (одеало). При апнея, пациентите се подлагат на изкуствено дишане.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: H₁-антагонисти, АТС код: R06AX13.

Фармакотерапевтична група: Назални деконгестанти за системна употреба, АТС код: R01BA52.

Фармакодинамиката на Clarinase таблетки е директно свързана с тази на неговите съставки.

Loratadine е трицикличен антихистамин, действащ селективно върху H₁-периферните рецептори. Loratadine не оказва значимо влияние върху H₂ рецепторите. Той не инхибира



захващането на норадреналин и практически няма никакво действие върху сърдечно-съдовите функции или върху вътрешната дейност на сърдечния стимулатор (пейс мейкър).

При повечето пациенти loratadine не оказва клинично значим седативен или антихолинергичен ефект, когато се приема в препоръчаната доза.

По време на дългосрочно лечение няма отбелязани клинично значими изменения във виталните функции, лабораторните стойности, клиничните прегледи или електрокардиограмите.

Pseudoephedrine sulfate (d-isoephedrine sulfate) е симпатикомиметичен агент, с повече α -миметично, отколкото β -миметично действие. След орално приложение pseudoephedrine sulfate осигурява назален деконгестивен ефект, поради своето вазоконстрикторно действие. Той има непряк симпатикомиметичен ефект, който се дължи основно на освобождаване на адренергични медиатори от пост-ганглионарните нервни окончания.

Оралното приложение на pseudoephedrine в препоръчаната доза може да доведе до други симпатикомиметични ефекти, като увеличаване на артериалното налягане, тахикардия или възбуждане на централната нервна система.

5.2 Фармакокинетични свойства

Loratadine: След перорално приложение loratadine се абсорбира бързо и добре и претърпява значителен ефект на първо преминаване (first-pass) през черния дроб, основно чрез метаболизиране от CYP3A4 и CYP2D6. Основният метаболит, desloratadine (DL), е фармакологично активен и отговаря за голяма част от клиничния ефект. Максималната плазмена концентрация (T_{max}) на loratadine и на DL се достигат съответно между 1-1,5 часа и 1,5-3,7 часа след приема.

По време на контролирани клинични проучвания е било установено повишаване на плазмената концентрация на loratadine при едновременен прием с ketosopazole, erythromycin или cimetidine, но без клинично значими последици (включително електрокардиографски).

Loratadine се свързва в значителна степен (97 % до 99 %), а активният му метаболит в умерена степен (73 % до 76 %) с плазмените протеини.

При здрави доброволци, плазменният полуживот на разпределение на loratadine и неговия активен метаболит са респективно около 1 и 2 часа. Средният полуживот на елиминиране е 8.4 часа (в рамките на 3 до 20 часа) за loratadine и 28 часа (в рамките на 8.8 до 92 часа) за активния метаболит.

Приблизително 40% от дозата се излъчва в урината и 42% във фецеса за период от 10 дни, основно под формата на свързани метаболити. Приблизително 27% от дозата се екскретират в урината по време на първите 24 часа. По-малко от 1 % от активната субстанция се излъчва в непроменена активна форма като loratadine или DCL.

Параметрите на бионаличност на loratadine и неговия активен метаболит са дозозависими.

Фармакокинетичният профил на loratadine и неговите метаболити е подобен при здрави доброволци в зряла и в напреднала възраст.

При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност, площта под кривата AUC и пиковите в плазмената концентрация (C_{max}) на loratadine неговия метаболит са били с по-високи стойности, отколкото параметрите на пациентите с нормална бъбречна дейност. Средният полуживот на елиминиране на loratadine и неговия метаболит не са имали значима разлика спрямо тези при здрави пациенти. Хемодиализата не оказва ефект върху фармакокинетичните свойства на loratadine и неговия активен метаболит при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност.



При пациенти с хронично алкохолно чернодробно увреждане, наблюдаваните стойности на AUC и пиковите в плазмената концентрация (C_{max}) на loratadine са били двойно по-големи, докато фармакокинетичният профил на активния метаболит не е бил особено променен, в сравнение с този на пациентите с нормална чернодробна функция. Полуживотът на елиминирани на loratadine и неговия метаболит са били съответно 24 часа и 37 часа и са се увеличавали паралелно с тежестта на чернодробното увреждане.

Loratadine и неговият активен метаболит се екскретират в млякото на кърмачките.

Pseudoephedrine sulfate: След перорално приложение, pseudoephedrine sulfate се абсорбира бързо и изцяло. Действието му като деконгестант се извява в рамките на 30 минути при доза от 60 mg и продължава около 4-6 часа. Pseudoephedrine sulfate претърпява непълен чернодробен метаболизъм чрез N-деметиране до неактивен метаболит.

Полуживотът на елиминирани при хора с рН на урината около 6 е в рамките на 5 до 8 часа. Активната съставка и нейният метаболит се екскретират в урината, 55-75% от дозата се екскретират непроменени. В кисела урина (рН 5) екскрецията се ускорява и продължителността на действието намалява. В случай на алкализация на урината се извършва частична резорбция.

Предполага се, че pseudoephedrine преминава през плацентата и прониква в хематоенцефалната бариера.

Лекарствения продукт също така може да се отдели в млякото на кърмачките.

Едновременният прием на храна може да увеличи количеството абсорбиран loratadine, но без клинично значим резултат. Това не се наблюдава при pseudoephedrine.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни за loratadine не показват особен риск за хората на база на конвенционалните фармакологични изпитвания за безопасност, токсичност при многократно приложение, генотоксичност и карциногенен потенциал.

Токсичност на комбинацията: При проучвания с високи и многократни дози, комбинацията loratadine/pseudoephedrine sulfate е показала слаба токсичност. Комбинацията не е била по-токсична от всяка от отделните си съставки взети поотделно, а наблюдаваните ефекти са били най-вече свързани с pseudoephedrine.

При проучвания за репродуктивна токсичност на loratadine, не е бил наблюдаван тератогенен ефект. Въпреки това, при плазмени нива (AUC) 10 пъти по-високи от терапевтичните, са били наблюдавани по-продължително раждане и намалена жизнеспособност на поколението при плъхове.

При проучвания за репродуктивна токсичност, комбинацията loratadine/pseudoephedrine не е била тератогенна, когато е била прилагана по перорален път при плъхове в дози до 150 mg/kg/ден (30 пъти повече от предложената терапевтична доза) и от зайци при дози, достигащи до 120 mg/kg/ден (24 пъти повече от предложената терапевтична доза).



6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Lactose
maize starch
povidone
magnesium stearate
acacia
calcium sulphate
titanium dioxide
white wax

6.2 Несъвместимости

Не е приложимо.

6.3 Срок на годност

2 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява при температура под 25°C, на място, защитено от светлина и влага.

6.5 Данни за опаковката

Кутия с 10 таблетки в блистер.



7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Schering-Plough Europe
73 rue de Stalle
B-1180 Brussels
Belgium

8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР В РЕГИСТЪРА ПО ЧЛ. 28 ОТ ЗЛХМ

№ 9800074/06.04.1998

9. РЕЖИМ НА ОТПУСКАНЕ

По лекарско предписание.

10. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първото разрешение за употреба: 6 април 1998 г.

11. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

