

ANHANG I

**VERZEICHNIS DER BEZEICHNUNGEN DES ARZNEIMITTELS, DES INHABERS DER
GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN, DER STÄRKEN, DER
DARREICHUNGSFORM, DER ART DER ANWENDUNG, DER ART DER VERPACKUNG
UND DER PACKUNGSGRÖSSEN IN DEN MITGLIEDSTAATEN**

Mitgliedstaat	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Produktname	Stärke	Darreichungsform	Art der Anwendung	Verpackung	Verpackungsgröße
AU	Aesca chem.pharm. Fabrik GmbH., Badner Straße 23, A-2514 Traiskirchen, Österreich	Clarinase - Manteldragees	5 mg loratadine +120 mg pseudoeph edrine	Überzogene Tablette	Zum Einnehmen	Blisterpackun g	10
AU	Aesca chem.pharm. Fabrik GmbH., Badner Straße 23, A-2514 Traiskirchen, Österreich	Clarinase retard Dragees	10 mg loratadine + 240 mg pseudoeph edrine	Überzogene Tablette	Zum Einnehmen	Blisterpackun g	10
BE	Schering Plough N.V. Rue de Stalle 73 B-1180 Brussels Belgien	Clarinase 120/5 (Repetabs)	5 mg loratadine (+ Pseudo- ephedrine sulfate 120 mg)	Retardtablette	Zum Einnehmen	Blisterpackun g	14 10, 14, 20, 28, 30, 50, 100 – Zum exportieren
BE	Schering Plough N.V. Rue de Stalle 73 B-1180 Brussels Belgien	Clarinase 240/10 once daily	10 mg loratadine (+ Pseudo- ephedrine sulfate 240 mg)	Retardtablette	Zum Einnehmen	Blisterpackun g	1, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 100
BE	Schering Plough N.V. Rue de Stalle 73 B-1180 Brussels Belgien	Prospel	5 mg loratadine (+ Pseudo- ephedrine sulfate 120 mg)	Retardtablette	Zum Einnehmen	Blisterpackun g	10, 14, 4, 10, 20, 28, 30, 50, 100 – Zum exportieren
FI	Schering-Plough Europe, 73, Rue De Stalle, B-1180 Brussels, Belgien	Clarinase	10 mg loratadine/ 240 mg pseudoeph -edrine	Retardtablette	Zum Einnehmen	Blisterpackun g	1, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 100

Mitgliedstaat	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Produktname	Stärke	Darreichungsform	Art der Anwendung	Verpackung	Verpackungsgröße
FR	Schering Plough 92, rue Baudin F-92307 Levallois Perret Cedex, Frankreich	CLARINASE	10 mg loratadine + 240 mg pseudo- ephedrine sulphate	Retardtablette	Zum Einnehmen	Blisterpackun g (PVC/Alu)	1, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 100
FR	Schering Plough 92, rue Baudin F-92307 Levallois Perret Cedex, Frankreich	CLARINASE REPETABS	5 mg loratadine + 120 mg pseudoeph edrine	Tablette mit veränderter Virkstofffreisetzu ng	Zum Einnehmen	Blisterpackun g (PVC/Alu)	10, 14, 20
FR	Schering Plough 92, rue Baudin F-92307 Levallois Perret Cedex, Frankreich	LORATADIN E/SULFATE de PSEUDOEPH EDRINE	5 mg loratadine + 120 mg pseudoeph edrine	Tablette mit veränderter Virkstofffreisetzu ng	Zum Einnehmen	Blisterpackun g (PVC/Alu)	10, 14, 20
GR	Schering Plough A.Φ.B.E.E. 63 Agiou Dimitriou GR-17456 Alimos Griechenland	Clarityne D	5 + 120 mg pseudo- epinephrin e sulphate	Tablette mit veränderter Virkstofffreisetzu ng	Zum Einnehmen	Blisterpackun g	14
GR	Schering Plough A.Φ.B.E.E. 63 Agiou Dimitriou GR-17456 Alimos Griechenland	Clarityne-D	10 + 240 mg pseudo- epinephrin e sulphate	Retardtablette	Zum Einnehmen	Blisterpackun g	7, 14
IC	Schering-Plough Europe, Rue de Stalle, B-1180 Brussels Belgien	Clarínase	10 mg loratadine + 240 mg pseudoeph edrine	Retardtablette	Zum Einnehmen	Blisterpackun g	10

Mitgliedstaat	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Produktname	Stärke	Darreichungsform	Art der Anwendung	Verpackung	Verpackungsgröße
IT	Italfarmaco SPA Via Dei Lavoratori, 54 I-20092 Cinisello Balsamo Milano Italien	Frinase	Loratadine 5 mg/pseudoephedrine sulph 120 mg	Modified-release überzogene Tablette	Zum Einnehmen	Blisterpackung	20
IT	Schering Plough SPA Via Ripamonti, 89 I-20141 Milano, Italien	Clarinase	Loratadine 5 mg/pseudoephedrine sulph 120 mg	Modified-release überzogene Tablette	Zum Einnehmen	Blisterpackung	20
IT	Schering Plough SPA Via Ripamonti, 89 I-20141 Milano, Italien	Narinex	Loratadine 10 mg/pseudoephedrine sulph 240 mg	Retardtablette	Zum Einnehmen	Blisterpackung (ACLAR/PE/ PVC)	100
IT	Schering Plough SPA Via Ripamonti, 89 I-20141 Milano, Italien	Narinex	Loratadine 10 mg/pseudoephedrine sulph 240 mg	Retardtablette	Zum Einnehmen	Blisterpackung (ACLAR/PE/ PVC)	1, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50
LU	SCHERING-PLOUGH s.a. 73, Rue de Stalle B-1180 Brussels Belgien	Clarinase 120/5	5 mg + 120 mg pseudoephedrine	Retardtablette	Zum Einnehmen	Blisterpackung	14
LU	SCHERING-PLOUGH s.a. 73, Rue de Stalle B-1180 Brussels, Belgien	Clarinase 240/10 once daily	10 mg + 240 mg pseudoephedrine	Retardtablette	Zum Einnehmen	Blisterpackung	7, 10, 20

Mitgliedstaat	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen	Produktname	Stärke	Darreichungsform	Art der Anwendung	Verpackung	Verpackungsgröße
PT	Schering-Plough Farma, Lda. Rua Agualva dos Açores 16 P-2735-557 Agualva- Cacém Portugal	Claridon	5 mg loratadine + 120 mg pseudo- ephedrine	Tablette mit veränderter Virkstofffreisetzung	Zum Einnehmen	Blisterpackung	14, 20
PT	Schering-Plough Farma, Lda. Rua Agualva dos Açores 16 P-2735-557 Agualva- Cacém Portugal	Claridon QD	10 mg loratadine + 240 mg pseudo- ephedrine	Retardtablette	Zum Einnehmen	Blisterpackung	7, 14
SP	Laboratorios Lesvi S.A. C/Argent 1. Pol. Ind. Can Pegri ES-08755 Castellbisbal, Barcelona, Spanien	Rinociveran	Loratadine 10 mg/ pseudoeph edrine sulphate 240 mg	Retardtablette	Zum Einnehmen	Blisterpackung (PVC/AL)	10
SP	Schering-Plough S.A. Km 36 Carret Nacional 1 ES-28750 San Agustin de Guadalix Madrid, Spanien	Narine Repetabs	Loratadina 5 mg/pseudoeph edrine sulphate 120 mg	Tablette mit veränderter Virkstofffreisetzung	Zum Einnehmen	Blisterpackung	20
SP	Schering-Plough S.A. Km 36 Carret Nacional 1 ES-28750 San Agustin de Guadalix Madrid, Spanien	Narine Retard	Loratadina 10 mg/ pseudoeph edrine 240 mg	Retardtablette	Zum Einnehmen	Blisterpackung	10

ANHANG II

WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN UND BEGRÜNDUNG DER EMEA FÜR DIE ÄNDERUNG DER ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN

KOMPLETTE ZUSAMMENFASSUNG DER WISSENSCHAFTLICHEN BEURTEILUNG VON LORATADIN- UND PSEUDOEPHEDRIN-HALTIGEN ARZNEIMITTELN (siehe Anhang I)

Loratadin ist ein Antihistaminikum aus der Gruppe der H₁-Antagonisten und in vielen Mitgliedstaaten seit mindestens 10 Jahren auf dem Markt. Pseudoephedrin ist ein nasales Dekongestionsmittel, das seine sympathomimetischen Wirkungen indirekt und vorwiegend durch die Freigabe von adrenergetischen Transmittern aus postganglionären Nervenenden zeigt. Die Kombination von Loratadin und Pseudoephedrin ist als 5-mg-Loratadin/120-mg-Pseudoephedrin- oder als 10-mg-Loratadin/240-mg-Pseudoephedrin-Kombination auf dem Markt.

Anfang 1999 wurde die schwedische Arzneimittelbehörde auf Daten aus dem medizinischen Geburtsregister Schwedens aufmerksam gemacht, die darauf hindeuteten, dass die Anwendung von Loratadin im ersten Trimenon der Schwangerschaft mit einem erhöhten Risiko für eine Hypospadie bei männlichen Neugeborenen verbunden sein könnte. Die Datenbasis bestand aus 1020 Neugeborenen von Frauen, die über die Anwendung von Loratadin vor der ersten Schwangerenvorsorgeuntersuchung berichtet hatten. Die weitere Untersuchung der präklinischen Gesichtspunkte sowie der klinischen Fälle führte zu der Schlussfolgerung, dass es sich möglicherweise um einen Zufallsbefund handelte. Darüber hinaus deuteten die Daten einer präklinischen Studie nicht darauf hin, dass Loratadin eine antiandrogene Wirkung hat, was ein möglicher Pathomechanismus sein könnte.

Eine Analyse vom November 2001 schien die früheren Anzeichen zu bestätigen. Bei 2780 exponierten Schwangerschaften gab es insgesamt 15 Fälle von Hypospadie gegenüber einer erwarteten Inzidenz von 6-7 Fällen. Aufgrund dieser Daten war nach Ansicht der schwedischen Arzneimittelbehörde nicht auszuschließen, dass die Anwendung von Loratadin während des ersten Trimenons der Schwangerschaft mit einem erhöhten Risiko für eine Hypospadie verbunden sein könnte.

Am 25. April 2002 hat Schweden ein Verfahren gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG, einschließlich Änderungen, bei der EMEA beantragt. Aufgrund der Daten aus dem schwedischen Geburtsregister, die nicht ausschließen konnten, dass die Anwendung von Loratadin während des ersten Trimenons der Schwangerschaft mit einem erhöhten Risiko für eine Hypospadie verbunden sein könnte, war Schweden der Ansicht, dass ein gemeinschaftliches Interesse daran bestand, das vollständige Nutzen-Risiko-Profil von Loratadin neu zu beurteilen, und forderte den CPMP auf, ein Gutachten darüber abzugeben, ob die Anträge und Genehmigungen für das Inverkehrbringen von Loratadin-haltigen Arzneimitteln erteilt, aufrechterhalten, geändert, ausgesetzt oder zurückgezogen werden sollten.

WIRKSAMKEIT

Der CPMP erörterte die Wirksamkeit von Loratadin-haltigen Arzneimitteln auf der Grundlage der Beurteilungsberichte des Berichterstatters und des Mitherberichterstatters sowie der von den Antragstellern/Inhabern der Genehmigungen für das Inverkehrbringen vorgelegten Daten.

Nach Ansicht des CPMP ist erwiesen, dass Loratadin die Symptome der saisonalen allergischen Rhinitis (SAR) bei gleichzeitigem Auftreten von nasaler Kongestion signifikant verringert. Die Wirksamkeit wurde auf der Grundlage der Verringerung der Rhinitissymptome insgesamt sowie der Symptome der nasalen Kongestion beurteilt. Die Kombination von Loratadin und Pseudoephedrin war im Hinblick auf die Verbesserung der nasalen Kongestion wirksamer als Loratadin allein, im Hinblick auf die Verringerung der Gesamtsymptom-Scores wirksamer als Pseudoephedrin allein und im Hinblick auf die Verringerung der SAR-Symptom-Scores signifikant wirksamer als Placebo.

Der CPMP setzte sich mit dem Anwendungsgebiet der perennialen allergischen Rhinitis (PAR) auseinander. Obwohl diese möglicherweise die gleiche Pathophysiologie wie die SAR aufweist, leiden PAR-Patienten das ganze Jahr über, was auf eine langfristige Anwendung der Kombination von Loratadin und Pseudoephedrin hindeutet. Darüber hinaus stehen keine Daten über die Dauer zwischen den Behandlungszyklen zur Verfügung, die erforderlich sind, um sicherzustellen, dass eine

Behandlungswiederholung aufgrund von Kongestionssymptomen erfolgt und nicht mit Abhängigkeitsphänomenen in Zusammenhang steht. In Folge der Fragen des CPMP hinsichtlich einer geeigneten Anwendung des Kombinationspräparats mit Blick auf das Sicherheitsprofil von Pseudoephedrin schlossen die Antragsteller/Inhaber der Genehmigungen für das Inverkehrbringen in ihre vorgeschlagene Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SPC), die sie mit ihren Antworten vorlegten, das Anwendungsgebiet der perennialen allergischen Rhinitis nicht mehr mit ein.

Der CPMP setzte sich mit der Frage der Anwendung der Kombination von Loratadin und Pseudoephedrin bei Kindern im Alter von unter 15 Jahren auseinander. Kinder im Alter zwischen 12 und 15 Jahren wurden in die klinischen Studien zur Beurteilung der Sicherheit und Wirksamkeit der Kombination eingeschlossen. Da jedoch die Wirksamkeit und Sicherheit bei Kindern im Alter unter 12 Jahren nicht untersucht wurde, sollte ein diesbezüglicher Satz in Abschnitt 4.2 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aufgenommen werden.

Auf der Grundlage der verfügbaren Daten kam der CPMP zu dem Ergebnis, dass die Kombination von Loratadin und Pseudoephedrin zur Behandlung der Symptome der saisonalen allergischen Rhinitis bei gleichzeitigem Auftreten von nasaler Kongestion wirksam ist.

SICHERHEIT

Das Sicherheitsprofil von Loratadin-haltigen Arzneimitteln wurde vom CPMP geprüft. Der CPMP erörterte die Sicherheit von Loratadin-haltigen Arzneimitteln auf der Grundlage der Beurteilungsberichte des Berichterstatters und des Mitberichterstatters sowie der von den Antragstellern/Inhabern der Genehmigungen für das Inverkehrbringen vorgelegten Daten.

Allgemeine Sicherheit

Der CPMP prüfte die verfügbaren Daten, die allgemeine Zusammenfassungen von klinischen Studien sowie Post-Marketing-Daten umfassten.

Die häufigsten Nebenwirkungen für Loratadin, die häufiger als unter Placebo verzeichnet wurden, waren Somnolenz, Kopfschmerzen, gesteigerter Appetit und Schlaflosigkeit. Weitere Nebenwirkungen, die nach der Zulassung sehr selten berichtet wurden, waren: Anaphylaxie, Schwindel, Tachykardie, Palpitation, Übelkeit, Mundtrockenheit, Gastritis, Leberfunktionsstörungen, Hautausschlag, Alopezie und Müdigkeit. Für die Loratadin- und Pseudoephedrin-Kombinationspräparate ist das Nebenwirkungsprofil dem von Loratadin vergleichbar, ausgenommen Nebenwirkungen wie Schlaflosigkeit, Mundtrockenheit, Schwindel und Nervosität, die häufig oder sehr häufig berichtet werden und wahrscheinlich auf den Pseudoephedrin-Bestandteil zurückzuführen sind.

Der CPMP untersuchte die sichere Anwendung des Kombinationspräparats über eine Dauer von mehr als 5 Tagen. Die klinischen Studien wurden über einen Zeitraum von 14 Tagen durchgeführt und das Auftreten von mit dem Arzneimittel verbundenen Nebenwirkungen, die in den ersten 5 Tagen berichtet wurden, lag insgesamt zahlenmäßig beträchtlich über den Nebenwirkungen, die nach 5 Tagen berichtet wurden. Der CPMP kam zu der Schlussfolgerung, dass eine Aussage dahingehend, dass die Behandlungsdauer so kurz wie möglich ausfallen und die Behandlung nicht nach Verschwinden der Symptome fortgesetzt werden sollte, in Abschnitt 4.2 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aufgenommen werden sollte. Es sollte außerdem erwähnt werden, dass empfohlen wird, die Behandlung auf eine Dauer von etwa 10 Tagen zu begrenzen, da die Wirkung von Pseudoephedrin mit der Zeit abnimmt.

Das Nutzen/Risiko-Verhältnis der systemischen Behandlung mit der Kombination von Loratadin und Pseudoephedrin gegenüber der Behandlung mit Loratadin und der topischen Anwendung von Pseudoephedrin wurde erörtert. Der CPMP war der Auffassung, dass die topische Anwendung von Pseudoephedrin auch mit Nebenwirkungen verbunden ist, wie z. B. Tachyphylaxie, wiederkehrende Kongestion und medikamentöse Rhinitis, die die Anwendung topischer Präparate einschränken kann.

Der CPMP untersuchte das Risiko von durch Vasokonstriktoren induzierte Konvulsionen. Ein Warnhinweis wurde in Abschnitt 4.4 mit einem Querverweis auf Abschnitt 4.9 aufgenommen, der darauf hinweist, dass sympatikomimetische Amine eine Stimulierung des zentralen Nervensystems mit

Konvulsionen oder einen kardiovaskulären Kollaps mit gleichzeitiger Hypotonie verursachen und dass diese Nebenwirkungen mit höherer Wahrscheinlichkeit bei Kindern, älteren Menschen oder bei Überdosierung auftreten können.

Der CPMP äußerte Bedenken hinsichtlich der Sicherheit und der angemessenen Anwendung der Kombination von Loratadin und Pseudoephedrin angesichts der bekannten pharmakodynamischen Wirkung von Pseudoephedrin auf das Herz sowie Bedenken hinsichtlich Pseudoephedrin im Zusammenhang mit Abhängigkeit und Sucht. Es fehlten Daten zur Stützung dieser Bedenken unter normalen Anwendungsbedingungen, im Zusammenhang damit, was nach Artikel 116 der Richtlinie 2001/83/EG einschließlich Änderungen vorgeschrieben ist, und der CPMP stimmte einer Aufnahme von entsprechenden Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen in die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels zu; dies schloss auch die Begrenzung des Anwendungsgebiets auf saisonale Rhinitis zur Reduzierung der Behandlungsdauer mit ein.

Hypospadie

Bisher durchgeführte Studien

Schwedisches medizinisches Geburtsregister

In Schweden werden Informationen über die Anwendung von Arzneimitteln bei der ersten Schwangerenvorsorgeuntersuchung erhoben. Diese erste Vorsorgeuntersuchung findet bei mindestens 90% der schwangeren Frauen vor der 14. Schwangerschaftswoche statt. Die erhobenen Daten zum Arzneimittelgebrauch im ersten Trimenon der Schwangerschaft werden in das Geburtsregister eingegeben, und diese Daten werden später mit den Daten über den Ausgang der Schwangerschaft verknüpft. Auf diese Weise wird der Arzneimittelgebrauch prospektiv zum Ausgang der Schwangerschaft erfasst. In Schweden werden nahezu alle Geburten (mindestens 98 %) dem Geburtsregister gemeldet, d. h. jährlich etwa 90 000 Geburten, und die Datenbank enthält mehr als 500 000 Schwangerschaften.

In einer Analyse von Daten aus dem Geburtsregister im November 2001 wurden 15 Fälle von Hypospadie bei 2780 Schwangerschaften mit Loratadin-Exposition festgestellt. Die im Geburtsregister beobachtete Gesamtprävalenz der Hypospadie beträgt 2,1 Fälle bei 1000 Schwangerschaften (Jungen und Mädchen). Die entsprechende Zahl bei Kindern (Jungen und Mädchen) von Müttern, die angaben, während der Frühschwangerschaft Loratadin eingenommen zu haben, betrug 5,4. Die adjustierte Odds Ratio, stratifiziert nach Jahr der Geburt, Alter der Mutter und Para, betrug insgesamt 2,3 [95 % KI 1,4-3,6]. Der Schweregrad wurde in 11 der 15 Fälle als leicht, in einem Fall als mittelschwer und in 3 Fällen überhaupt nicht dokumentiert.

Die Hypospadie ist eine relativ häufige Fehlbildung. Die berichteten Basisinzidenzen zeigen eine große Schwankungsbreite. Der CPMP stellte jedoch fest, dass die Gesamtprävalenz der Hypospadie im Geburtsregister im Bereich der berichteten Basisinzidenzen von 0,5 bis 3 Fällen pro 1000 Lebendgeburten liegt.

Der CPMP war der Ansicht, dass mögliche Verzerrungen (Biases), die im Geburtsregister festgestellt worden sind, einschließlich Fehlklassifikationen, die Risikoschätzung zum Wert 1 hin verfälschen oder überhaupt nicht beeinflussen würden. Das Vorhandensein von Fehlklassifikationen sollte als ein Faktor betrachtet werden, der zur Stärke des Signals beiträgt. Es entspricht der bekannten epidemiologischen Theorie und Erfahrung, dass der tatsächliche Zusammenhang durch den Effekt eines nicht differenziellen Fehlklassifikationsbias unterschätzt wird. Ein Bias in die andere Richtung, z. B. bei der Erfassung der Arzneimittelanwendung (der Ausgang der Schwangerschaft ist zum Zeitpunkt der Vorsorgeuntersuchung nicht bekannt) oder bei der Diagnose der Hypospadie ist unwahrscheinlich. Der CPMP stellte fest, dass die bekannten Störfaktoren (z. B. Para, Rauchen, Alter usw.) in den Analysen korrigiert wurden.

Andere Geburtsregister, Datenbanken und Fall-Kontroll-Studien

Es wurden Daten aus zwei anderen Geburtsregistern vorgelegt. Zusammen liefern sie Erfahrungen bei 318 Frauen, die während des ersten Trimenons der Schwangerschaft gegenüber Loratadin exponiert waren. Die Untersuchung ergab keine Berichte über Hypospadie im Zusammenhang mit der mütterlichen Einnahme von Loratadin und keine Anhaltspunkte für eine erhöhte Rate von schweren

angeborenen Anomalien bei den Kindern von Müttern, die während des ersten Trimenons der Schwangerschaft Loratadin ausgesetzt waren.

Der CPMP war der Ansicht, dass die vorgelegten Registerdaten tendenziell bestätigen, dass Loratadin kein wesentliches teratogenes Risiko darstellt. Aber auch wenn kein Zusammenhang zwischen Loratadin und Hypospadie festgestellt wurde, kann man daraus nicht schließen, dass Loratadin die Hypospadie-Rate nicht erhöht, da die Anzahl der Schwangerschaften in den Registern zu gering war.

Ausgang von Schwangerschaften bei Frauen, die Loratadin einnehmen

Der CPMP prüfte die nach der Zulassung erfassten Spontanmeldungen über die Anwendung von Loratadin während der Schwangerschaft. Etwa 250 Fälle von Loratadin-Anwendung während der Schwangerschaft sind berichtet worden. Diese Berichte schließen die 15 Fälle von Hypospadie aus dem Geburtsregister sowie 8 Spontanmeldungen nach Einleitung des Verfahrens gemäß Artikel 31 ein. Auf der Grundlage dieser Berichte und unter Berücksichtigung der geschätzten weltweiten Anwendung von Loratadin kam der CPMP zu dem Ergebnis, dass die Daten der Spontanmeldungen keinen Anlass zur Sorge bezüglich der Anwendung von Loratadin während der Schwangerschaft geben. Andererseits sind diese Daten angesichts einer zu erwartenden erheblichen Untererfassung nicht robust genug, um daraus zu folgern, dass die Anwendung von Loratadin während der Schwangerschaft sicher ist.

Die Gesamtzahl der Loratadin-exponierten Schwangerschaften weltweit ist unbekannt, wahrscheinlich aber groß. Wenn Spontanmeldungen zuverlässige Daten liefern würden, hätte man aufgrund der 'natürlichen' Basisinzidenz mit einer Reihe von Hypospadien rechnen müssen. Die präsentierten Daten zeigen also, dass die Fälle von Hypospadie nicht spontan als unerwünschte Arzneimittelreaktion berichtet worden sind. Somit liefern die Spontanberichte wenig zuverlässige Daten hinsichtlich der Sicherheit der Anwendung von Loratadin während der Schwangerschaft.

Die verfügbaren Informationen aus der medizinischen Literatur deuten nicht auf ein erhöhtes Risiko von angeborenen Fehlbildungen bei Anwendung von Loratadin hin. Bei einer Sichtung der publizierten Literatur wurden weder Berichte über Fälle von Hypospadie noch Berichte über angeborene Fehlbildungen im Zusammenhang mit Loratadin gefunden. Es wurden drei Studien ermittelt, in denen der Ausgang von Loratadin-exponierten Schwangerschaften mit Kontrollen verglichen wurde. Im Allgemeinen war die Anzahl der Loratadin-exponierten Schwangeren klein (47 bis 93 Frauen), die Studiendesigns unterschiedlich (prospektiv vs. retrospektiv) und die zu den Studien vorliegenden Daten begrenzt.

Der CPMP kam zu dem Ergebnis, dass die drei zitierten Studien kein erhöhtes Risiko für angeborene Fehlbildungen bei Anwendung von Loratadin aufzeigen. Allerdings beträgt die Gesamtzahl der Frauen, die in diesen Studien gegenüber Loratadin exponiert waren, weniger als 200.

Präklinische Studien

Entwicklung der äußeren männlichen Geschlechtsorgane und Bedeutung von Androgenen

Der CPMP kam zu dem Ergebnis, dass eine antiandrogene Aktivität der einzige derzeit bekannte nicht genetische Mechanismus der Induktion einer Hypospadie ist. Es gibt jedoch Beispiele, in denen ein Zusammenhang zwischen einer Hypospadie und der Einnahme von Arzneimitteln, z. B. Insulinen und Valproinsäure, beim Menschen nachgewiesen worden ist. In diesen Fällen sind keine potenziellen Pathomechanismen festgestellt worden, doch hängen sie wahrscheinlich nicht direkt mit einer antiandrogenen Aktivität zusammen.

Außerdem war der CPMP der Ansicht, dass keine Belege aus der Literatur oder anderen Quellen vorliegen, die dafür sprechen, dass eine über den bekannten Mechanismus induzierte Hypospadie ohne Zeichen anderer hormonell bedingter Wirkungen, d. h. Zeichen von antiandrogenen Wirkungen, auftreten könnte.

Antiandrogene Endpunkte in Studien mit Loratadin

Der CPMP beurteilte eine Reihe von Parametern für das antiandrogene Potenzial, einschließlich der Hypospadie, in den reproduktionstoxikologischen Studien mit Loratadin. Eine dieser Studien war speziell darauf ausgelegt, die potenzielle antiandrogene Wirkung von Loratadin bei den männlichen

Rattennachkommen zu beurteilen. Nach Ansicht des CPMP zeigten die Ergebnisse dieser Studie, dass Loratadin die Entwicklung des Genitaltrakts, einschließlich der Hypospadie, bei männlichen F₁-Nachkommen von Ratten, die während der Organogenese und der frühen postnatalen Entwicklung (bis zum 4. postpartalen Tag) exponiert waren, nicht beeinflusste. Der CPMP kam zu der Schlussfolgerung, dass keine Hinweise auf antiandrogene Wirkungen in den untersuchten Endpunkten vorlagen.

SCHLUSSFOLGERUNGEN ZUM NUTZEN-RISIKO-VERHÄLTNIS

Der CPMP kam zu der Schlussfolgerung, dass die verfügbaren Daten über Loratadin nicht darauf hindeuten, dass die Substanz ein gentoxisches oder antiandrogenes Potenzial hat.

Der CPMP kam zu der Schlussfolgerung, dass das Geburtsregister ein robustes Signal liefert, dass eine Loratadin-Exposition während der Schwangerschaft das Risiko für eine Hypospadie erhöht. Begründete Biases, die im Geburtsregister festgestellt worden sind, einschließlich Fehlklassifikationen, können das Auftreten des Signals nicht erklären. Die präklinischen Daten sprechen gegen eine echte Arzneimittelwirkung. Somit kann ein Kausalzusammenhang auf der Grundlage der verfügbaren Daten weder bestätigt noch ausgeschlossen werden. Als Vorsichtsmaßnahme empfahl der CPMP, dass die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für Loratadin-haltige Arzneimittel dahingehend geändert werden sollte, dass die Anwendung von Loratadin während der Schwangerschaft nicht empfohlen wird. Da Pseudoephedrin den Blutfluss in der mütterlichen Gebärmutter senkt, ist die Anwendung der Kombination von Loratadin und Pseudoephedrin während der Schwangerschaft kontraindiziert.

Der CPMP kam zu der Schlussfolgerung, dass das Signal weiter untersucht werden sollte.

Der CPMP äußerte Bedenken hinsichtlich der Sicherheit und der angemessenen Anwendung der Kombination von Loratadin und Pseudoephedrin angesichts der bekannten pharmakodynamischen Wirkung von Pseudoephedrin auf das Herz sowie Bedenken hinsichtlich Pseudoephedrin im Zusammenhang mit Abhängigkeit und Sucht. Es fehlten Daten zur Stützung dieser Bedenken unter normalen Anwendungsbedingungen im Zusammenhang damit, was nach Artikel 116 der Richtlinie 2001/83/EG einschließlich Änderungen vorgeschrieben ist, und der CPMP stimmte einer Aufnahme von entsprechenden Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen in die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels zu; dies schloss auch die Begrenzung des Anwendungsgebiets auf saisonale Rhinitis zur Reduzierung der Behandlungsdauer mit ein.

Der Ausschuss war der Ansicht, dass Arzneimittel, die die Kombination von Loratadin und Pseudoephedrin enthalten, eine Linderung der Symptome im Zusammenhang mit saisonaler allergischer Rhinitis bei gleichzeitigem Auftreten von nasaler Kongestion bewirken.

Deshalb war der CPMP der Ansicht, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Arzneimitteln, die die Kombination von Loratadin und Pseudoephedrin enthalten, für das Anwendungsgebiet "Behandlung der Symptome der saisonalen allergischen Rhinitis bei gleichzeitigem Auftreten von nasaler Kongestion" unverändert ist, und empfahl die Aufrechterhaltung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen in Übereinstimmung mit der in Anhang III des CPMP-Gutachtens dargelegten Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels unter Betonung der folgenden Hinweise:

Abschnitt 4.6. Schwangerschaft und Stillzeit

"Loratadin war in tierexperimentellen Studien nicht teratogen. Die sichere Anwendung von {PHANTASIEBEZEICHNUNG} während der Schwangerschaft ist nicht belegt. Die Anwendung von Pseudoephedrin senkt den Blutfluss in der mütterlichen Gebärmutter. Die Anwendung von {PHANTASIEBEZEICHNUNG} ist während der Schwangerschaft kontraindiziert."

BEGRÜNDUNG FÜR DIE ÄNDERUNG DER ZUSAMMENFASSUNGEN DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

In Erwägung folgender Gründe:

- Der Ausschuss befasste sich mit dem Verfahren gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG, einschließlich Änderungen, für Loratadin-haltige Arzneimittel;
- Der Ausschuss kam zu der Schlussfolgerung, dass das Geburtsregister ein robustes Signal liefert, dass eine Loratadin-Exposition während der Schwangerschaft das Risiko für eine Hypospadie erhöht. Auf der Grundlage der verfügbaren Daten lässt sich ein Kausalzusammenhang weder bestätigen noch ausschließen. Als Vorsichtsmaßnahme empfahl der CPMP, dass die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für Loratadin-haltige Arzneimittel dahingehend geändert werden sollte, dass die Anwendung von Loratadin während der Schwangerschaft nicht empfohlen wird; darüber hinaus empfahl der Ausschuss, dass aufgrund dessen, dass Pseudoephedrin den Blutfluss in der mütterlichen Gebärmutter senkt, die Anwendung der Kombination von Loratadin und Pseudoephedrin während der Schwangerschaft kontraindiziert ist;
- Der Ausschuss kam zu dem Ergebnis, dass das Signal weiter untersucht werden sollte;
- Der CPMP äußerte Bedenken hinsichtlich der Sicherheit und der angemessenen Anwendung der Kombination von Loratadin und Pseudoephedrin angesichts der bekannten pharmakodynamischen Wirkung von Pseudoephedrin auf das Herz sowie Bedenken hinsichtlich Pseudoephedrin im Zusammenhang mit Abhängigkeit und Sucht. Es fehlten Daten zur Stützung dieser Bedenken unter normalen Anwendungsbedingungen, im Zusammenhang damit, was nach Artikel 116 der Richtlinie 2001/83/EG einschließlich Änderungen vorgeschrieben ist, und der CPMP stimmte einer Aufnahme von entsprechenden Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen in die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels zu; dies schloss auch die Begrenzung des Anwendungsgebiets auf saisonale Rhinitis zur Reduzierung der Behandlungsdauer mit ein.
- Der Ausschuss war der Ansicht, dass Arzneimittel, die die Kombination von Loratadin und Pseudoephedrin enthalten, eine Linderung der Symptome im Zusammenhang mit saisonaler allergischer Rhinitis bei gleichzeitigem Auftreten von nasaler Kongestion bewirken.
- Der Ausschuss war folglich der Ansicht, dass das Nutzen/Risiko-Verhältnis von Arzneimitteln, die die Kombination von Loratadin und Pseudoephedrin enthalten, hinsichtlich der Linderung der Symptome im Zusammenhang mit saisonaler allergischer Rhinitis bei gleichzeitigem Auftreten von nasaler Kongestion unverändert ist.

hat der CPMP die Aufrechterhaltung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen für die in Anhang I aufgeführten Arzneimittel, die die Kombination von Loratadin und Pseudoephedrin enthalten, einschließlich der Änderungen in Übereinstimmung mit der in Anhang III dargelegten Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels empfohlen.

ANHANG III

Anmerkung: Diese Zusammenfassung der Produktmerkmale entspricht der Version, die der Kommissionsentscheidung zum Artikel 31 für Arzneimittel die Loratadin- und Pseudoephedrin-haltigen arneimitteln enthalten. Dieser Text war zu diesem Zeitpunkt gültig.

Nach der Kommissionsentscheidung werden die zuständigen Aufsichtsbehörden der Mitgliedsstaaten die Produktinformation gegebenenfalls überarbeiten. Aus diesem Grunde kann es sein, dass diese Zusammenfassung der Produktmerkmale nicht dem endgültigen Text entspricht.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

{BEZEICHNUNG} 5 mg/120 mg {Darreichungsform}
{BEZEICHNUNG} 10 mg/240 mg {Darreichungsform}

[Siehe Anhang I – Zur lokalen Ergänzung]

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

<Jede {Darreichungsform} enthält 5 mg Loratadin und 120 mg Pseudoephedrinsulfat.>
<Jede {Darreichungsform} enthält 10 mg Loratadin und 240 mg Pseudoephedrinsulfat.>

[Siehe Anhang I – Zur lokalen Ergänzung]

Hilfsstoffe siehe unter 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

<Überzogene Tablette>
<Tablette mit veränderter Wirkstofffreisetzung>
<Retardtablette>

<Optische Beschreibung des Produktes wird lokal ergänzt>

[Siehe Anhang I – Zur lokalen Ergänzung]

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

{BEZEICHNUNG} {Darreichungsform} wird für die symptomatische Therapie der saisonalen allergischen Rhinitis, wenn diese mit Verstopfung der Nase einhergeht, verwendet.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Erwachsene und Kinder im Alter von 12 Jahren und älter:

<[Für Produkte die 10 mg/240 mg enthalten]

Eine {BEZEICHNUNG} {Darreichungsform} einmal täglich mit einem Glas Wasser einnehmen. Die {Darreichungsform} muss als Ganzes (ohne sie zu zerbeißen, zu zerbrechen oder zu kauen) geschluckt werden. Die {Darreichungsform} kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.>

<[Für Produkte die 5 mg/120 mg enthalten]

Eine {BEZEICHNUNG} {Darreichungsform} zweimal täglich mit einem Glas Wasser einnehmen. Die {Darreichungsform} muss als Ganzes (ohne sie zu zerbeißen, zu zerbrechen oder zu kauen) geschluckt werden. Die {Darreichungsform} kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.>

Nicht bei Kindern unter 12 Jahren anwenden, da die Verträglichkeit und Wirksamkeit in dieser Altersgruppe noch nicht erwiesen sind.

Die Anwendungsdauer sollte so kurz wie möglich gehalten werden und die Anwendung sollte nach Abklingen der Symptome nicht fortgesetzt werden. Es ist ratsam die Behandlung auf ungefähr 10 Tage zu beschränken, da während chronischer Anwendung die Aktivität von Pseudoephedrin mit der Zeit abnimmt. Nach Besserung des kongestiven Zustandes der Mukosa des oberen

Respirationstraktes, kann, falls nötig, die Behandlung mit einem Antihistaminikum allein fortgeführt werden.

Das Kombinationsprodukt sollte nicht Patienten, die älter als 60 Jahre sind, oder an Patienten mit gestörter Nieren- oder Leberfunktion verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.4).

4.3 Gegenanzeigen

{BEZEICHNUNG} {Darreichungsform} ist kontraindiziert bei Patienten mit Überempfindlichkeit oder Idiosynkrasie gegen einen der Wirkstoffe des Präparates, gegen einen der Hilfsstoffe oder gegen adrenerge Substanzen.

Da {BEZEICHNUNG} Pseudoephedrin enthält, ist es ebenfalls kontraindiziert bei Patienten unter einer Therapie mit Monoaminoxidase (MAO)-Hemmern oder während 2 Wochen nach dem Ende einer solchen Therapie und bei Patienten mit:

- Engwinkel-Glaukom,
- Harnverhalten,
- kardiovaskulären Erkrankungen wie ischämische Herzerkrankungen, Tachyarrhythmien und schwere Hypertonie,
- Hyperthyreoidismus,
- hämorrhagischem Schlaganfall in der Anamnese oder mit Risikofaktoren, die das Risiko eines hämorrhagischen Schlaganfalls aufgrund der alpha-mimetischen Aktivität des Vasokonstriktors, in Kombination mit Vasokonstriktoren wie Bromocriptin, Pergolid, Lisurid, Cabergolin, Ergotamin, Dihydroergotamin oder jedem anderen Dekongestivum, das zum Anschwellen der Nasenschleimhäute entweder oral oder nasal angewendet wird (Phenylpropanolamin, Phenylephrin, Ephedrin...) erhöhen können.

<[Gegebenenfalls lokal zu ergänzen/löschen]

Patienten, die Schwierigkeiten beim Schlucken von Tabletten hatten oder eine bekannte Verengung des oberen Gastrointestinaltraktes oder eine abnormale ösophageale Peristaltik haben, dürfen dieses Produkt nicht anwenden.>

{BEZEICHNUNG} {Darreichungsform} darf nicht während der Schwangerschaft angewendet werden (siehe Abschnitt 4.6).

4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die empfohlene Dosis und Dauer der Anwendung sollte nicht überschritten werden (siehe Abschnitt 4.2).

Das Auftreten von Nebenwirkungen unter sympathomimetischen Medikationen ist bei Patienten im Alter von 60 Jahren und älter erhöht. Die Verträglichkeit und Wirksamkeit der Kombination ist in dieser Altersgruppe nicht erwiesen und es liegen keine ausreichenden Daten für eine adäquate Dosisempfehlung vor. Das Kombinationsprodukt sollte bei Patienten im Alter von über 60 Jahren nicht angewendet werden.

Nieren- oder Leberschädigung: Die Verträglichkeit und Wirksamkeit bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion ist nicht erwiesen und es liegen keine ausreichenden Daten für eine adäquate Dosisempfehlung vor. Das Kombinationsprodukt sollte bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion nicht angewendet werden.

Die Patienten sollten informiert werden, dass die Behandlung beim Auftreten von Hypertonie, Tachykardie, Palpitation oder Herzarrhythmien, Übelkeit oder jedem anderen neurologischen Zeichen (wie Kopfschmerz oder verstärktem Kopfschmerz) abubrechen ist.

Eine Stimulation des Zentralnervensystems mit Krämpfen oder Herz-Kreislauf-Kollaps mit gleichzeitigem Blutdruckabfall kann durch sympathomimetische Amine ausgelöst werden. Diese

Wirkungen können bei Kindern, älteren Patienten oder im Falle einer Überdosierung vermehrt auftreten (siehe Abschnitt 4.9).

Vorsicht ist geboten bei Patienten unter Digitalistherapie, mit Herzarrhythmien, Hypertonie, Myokardinfarkt in der Anamnese, Diabetes mellitus, Blasenhalsoberstruktion oder einer positiven Anamnese eines Bronchospasmus.

Eine Anwendung an Patienten mit Glaukom, stenosierendem peptischen Ulkus, pyloroduodenaler Obstruktion, Prostatahypertrophie, Obstruktion des Harnblasenhalses, kardiovaskulären Erkrankungen und erhöhtem Augeninnendruck hat mit Vorsicht zu erfolgen.

Vorsicht ist auch bei Patienten geboten, die mit anderen Sympathomimetika, einschließlich Dekongestantien, Appetitzüglern oder Amphetamin-ähnlichen Psychostimulantien, Antihypertonika, trizyklischen Antidepressiva oder anderen Antihistaminika behandelt werden.

Vorsicht ist bei Migränapatienten geboten, die mit Vasokonstriktoren aus der Gruppe der Mutterkorn-Alkaloide behandelt werden.

Wie bei anderen ZNS-Stimulantien besteht bei Pseudoephedrinsulfat ein Missbrauchsrisiko. Hohe Dosen können letztlich toxisch wirken. Eine regelmäßige Anwendung kann zu Toleranz führen, was ein erhöhtes Risiko einer Überdosis mit sich bringt. Ein plötzlicher Behandlungsabbruch kann Depressionen nach sich ziehen.

Perioperative akute Hypertonie kann auftreten, wenn halogenhaltige Inhalationsnarkotika während der Behandlung mit indirekten sympathomimetischen Substanzen angewendet werden. Deshalb ist vorzugsweise die Behandlung 24 Stunden vor einer Narkose zu unterbrechen, wenn eine Operation geplant ist.

Athleten sollen darüber informiert werden, dass eine Behandlung mit Pseudoephedrin zu einem positiven Doping-Test führen kann.

Die Anwendung von *{BEZEICHNUNG}* sollte mindestens 48 Stunden vor Hauttests unterbrochen werden, da Antihistaminika sonst positive Reaktionen auf den Hauttest verhindern oder abschwächen können.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Gemäß Studien zur psychomotorischen Leistungsfähigkeit besitzt Loratadin bei gleichzeitiger Einnahme von Alkohol keine potenzierende Wirkung.

Aufgrund der großen therapeutischen Breite von Loratadin sind keine klinisch relevanten Wechselwirkungen zu erwarten. In den durchgeführten klinischen Studien wurden keine klinisch relevanten Wechselwirkungen beschrieben (siehe Abschnitt 5.2).

Gleichzeitige Anwendung von Monoaminoxidase-Hemmern und sympathomimetischen Arzneimitteln kann zu kritischen Hochdruckreaktionen führen.

Die blutdrucksenkende Wirkung von α -Methyldopa, Mecamylamin, Reserpin und Veratrumalkaloiden und Guanethidin wird durch sympathomimetische Arzneimittel vermindert.

Von folgenden Kombinationen wird abgeraten:

Bromocriptin, Cabergolin, Lisurid, Pergolid: Risiko von Vasokonstriktion und Blutdruckanstieg.

Dihydroergotamin, Ergotamin, Methylergometrin, (dopaminerge Vasokonstriktoren): Risiko von Vasokonstriktion und Blutdruckanstieg.

Linezolid: Risiko von Vasokonstriktion und Blutdruckanstieg.

Andere Vasokonstriktoren, die oral oder nasal als Nasendekongestantien angewendet werden, (Phenylpropanolamin, Phenylephrin, Ephedrin...): Risiko von Vasokonstriktion.

Antazida erhöhen die Resorptionsrate von Pseudoephedrinsulfat, Kaolin senkt sie.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

In tierexperimentellen Studien wurde keine teratogene Wirkung von Loratadin festgestellt. Die Sicherheit der Anwendung von {BEZEICHNUNG} während der Schwangerschaft ist nicht erwiesen.

Die Anwendung von {BEZEICHNUNG} während der Schwangerschaft ist kontraindiziert. Die Anwendung von Pseudoephedrin vermindert den uterinen Blutfluss in der Schwangerschaft.

Da {BEZEICHNUNG} in die Muttermilch übergeht, wird von einer Anwendung von {BEZEICHNUNG} in der Stillzeit abgeraten.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

In klinischen Studien zur Beurteilung der Verkehrstüchtigkeit wurde bei Patienten, die Loratadin erhielten, keine Beeinträchtigung festgestellt. Jedoch kann es bei manchen Personen in sehr seltenen Fällen zu Benommenheit kommen, was zu einer Beeinträchtigung der Verkehrstüchtigkeit oder der Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen führen kann.

Es ist nicht zu erwarten, dass Pseudoephedrinsulfat die psychomotorische Leistung beeinflusst.

4.8 Nebenwirkungen

<[Für Produkte die 10 mg/240 mg enthalten]

Nebenwirkungen, über die in klinischen Studien häufiger als unter Placebo für 10 mg/240 mg {Darreichungsform} berichtet wurde sehr häufig (> 1/10); häufig (> 1/100, < 1/10); gelegentlich (> 1/1000, < 1/100); selten (> 1/10.000, < 1/1000); sehr selten (< 1/10.000)	
Psychiatrische Erkrankungen Häufig:	Anorexie, Nervosität, Schläfrigkeit, Schlaflosigkeit
Erkrankungen des Nervensystems (peripher und zentral) Häufig:	Schwindel, Hyperkinese
Erkrankungen des autonomen Nervensystems Häufig:	Mundtrockenheit
Herzerkrankungen Gelegentlich:	Tachykardie, Palpitation
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums Gelegentlich:	Rhinitis, Epistaxis
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts Gelegentlich:	Obstipation, Übelkeit
Körpersystem als Ganzes – Allgemeine Erkrankungen Häufig:	Müdigkeit

>

<[Für Produkte die 5 mg/120 mg enthalten]

Nebenwirkungen, über die in klinischen Studien häufiger als unter Placebo für 5 mg/120 mg {Darreichungsform} berichtet wurde sehr häufig (> 1/10); häufig (> 1/100, < 1/10); gelegentlich (> 1/1000, < 1/100); selten (> 1/10.000, < 1/1000); sehr selten (< 1/10.000)	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen Häufig:	Durst
Psychiatrische Erkrankungen Häufig: Sehr häufig:	Nervosität, Schläfrigkeit, Depression, Unruhe, Anorexie Schlaflosigkeit
Erkrankungen des Nervensystems (peripher und zentral) Gelegentlich: Häufig:	Verwirrtheit, Zittern Schwindel
Erkrankungen des autonomen Nervensystems Gelegentlich: Sehr häufig:	Vermehrtes Schwitzen, Hitzewallung, Geschmacksabweichung Mundtrockenheit
Augenerkrankungen Gelegentlich:	Abnormale Tränensekretion
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths Gelegentlich:	Tinnitus
Herzerkrankungen Gelegentlich: Häufig:	Palpitation Tachykardie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums Gelegentlich: Häufig:	Epistaxis Pharyngitis, Rhinitis
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts Häufig:	Obstipation, Übelkeit
Erkrankungen der Nieren und Harnwege Gelegentlich:	Häufiges und gestörtes Wasserlassen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes Gelegentlich:	Pruritus
Körpersystem als Ganzes – Allgemeine Erkrankungen Häufig:	Kopfschmerzen, Müdigkeit

>

Andere Nebenwirkungen, die sehr selten nach der Markteinführung berichtet wurden, sind in der nachfolgenden Tabelle aufgeführt.

Erkrankungen des Immunsystems	Anaphylaxie
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindel
Gefäßerkrankungen	Hypertonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Husten, Bronchospasmus
Leber- und Gallenerkrankungen	abnormale Leberfunktion

Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Harnverhalten
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Alopezie

Andere Nebenwirkungen, die nur für Loratadin in klinischen Studien und nach der Markteinführung berichtet wurden, sind vermehrter Appetit, Hautausschlag und Gastritis.

4.9 Überdosierung

Symptome von Überdosierung sind hauptsächlich sympathomimetischer Natur, ausgenommen leichte Sedierung, die durch Loratadin in Dosen des Mehrfachen der empfohlenen Dosierung ausgelöst werden kann. Die Symptome können in Form von ZNS-Depression (Sedierung, Apnoe, verminderte geistige Wachsamkeit, Zyanose, Koma, Herz-Kreislauf-Kollaps) bis zu ZNS-Stimulation (Schlaflosigkeit, Halluzination, Zittern, Konvulsionen) mit möglichen schwerwiegenden Folgen bis hin zum tödlichen Ausgang auftreten. Andere Symptome können sein: Kopfschmerzen, Angst, Schwierigkeiten beim Wasserlassen, Muskelschwäche und Muskelverspannung, Euphorie, Erregung, Tachykardie, Palpitation, Durst, Schwitzen, Übelkeit, Erbrechen, präkordialer Schmerz, Schwindel, Tinnitus, Ataxie, verschwommenes Sehen und Hypertonie oder Hypotonie. Eine ZNS-Stimulation, die sich in Atropin-ähnlichen Symptomen (Mundtrockenheit, starre und geweitete Pupillen, Hitzegefühl, Hyperthermie und gastrointestinale Symptome) äußert, tritt insbesondere bei Kindern wahrscheinlicher auf.

Behandlung: Im Falle einer Überdosierung ist sofort eine symptomatische und supportive Therapie zu beginnen und so lange wie erforderlich fortzuführen. Eine Absorption des im Magen verbliebenen Wirkstoffs kann durch Gabe von in Wasser suspendierter Aktivkohle erfolgen. Eine Magenspülung mit physiologischer Kochsalzlösung sollte insbesondere bei Kindern durchgeführt werden. Bei Erwachsenen kann Leitungswasser verwendet werden. Soviel wie möglich von der verabreichten Menge sollte vor der nächsten Instillation entfernt werden. Loratadin wird nicht durch Hämodialyse entfernt und es ist nicht bekannt ob Loratadin durch Peritonealdialyse eliminiert wird. Nach der Notfalltherapie muss der Patient weiterhin unter medizinischer Aufsicht bleiben.

Die Behandlung der Überdosierung mit Pseudoephedrin ist symptomatisch und unterstützend. Stimulantien (Analeptika) dürfen nicht eingesetzt werden. Hypertonie kann mit einem Alpha-Blocker, eine Tachykardie mit einem Beta-Blocker kontrolliert werden. Kurz wirkende Barbiturate, Diazepam oder Paraldehyd können zur Kontrolle von Krampfanfällen verabreicht werden. Hyperpyrexie, besonders bei Kindern, kann eine Behandlung mit lauwarmen Wickeln oder einer Hypothermiedecke erfordern. Apnoe wird durch Beatmung behandelt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antihistaminika – H₁-Antagonisten, ATC-Code: R06A X13.
Pharmakotherapeutische Gruppe: Nasale Dekongestantien zur systemischen Anwendung, ATC-Code: R01B A52.

Die Pharmakodynamik von {BEZEICHNUNG}-Tabletten entspricht der ihrer Bestandteile.

Loratadin ist ein trizyklisches Antihistaminikum mit selektiver, peripherer H₁-Rezeptor-Aktivität. Loratadin weist keine signifikante H₂-Rezeptor-Aktivität auf. Es hemmt nicht die Noradrenalin-Aufnahme und hat praktisch keinen Einfluss auf die Herz-Kreislauffunktion oder auf die intrinsische Schrittmacheraktivität des Herzens.

Loratadin besitzt bei den meisten Patienten und in der empfohlenen Dosierung keine klinisch relevanten sedierenden oder anticholinergen Eigenschaften.

Bei einer Langzeitbehandlung zeigten sich keine klinisch relevanten Veränderungen der Vitalparameter, der Laborwerte, der Allgemeinuntersuchungsergebnisse oder des Elektrokardiogramms.

Pseudoephedrinsulfat (d-Isoephedrinsulfat) ist eine sympathomimetische Substanz mit hauptsächlich α -mimetischer Aktivität im Vergleich zur β -Aktivität. Nach oraler Verabreichung erzeugt Pseudoephedrinsulfat eine nasale dekongestive Wirkung aufgrund seiner gefäßverengenden Wirkung. Es hat eine indirekte sympathomimetische Wirkung, primär aufgrund der Freisetzung adrenerger Mediatoren aus den post-ganglionären Nervenendigungen.

Orale Verabreichung von Pseudoephedrin in der empfohlenen Dosierung kann andere sympathomimetische Wirkungen verursachen, wie z.B. erhöhten Blutdruck, Tachykardie oder Auftreten von zentralnervöser Erregung.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Loratadin: Nach oraler Verabreichung wird Loratadin rasch und gut absorbiert und unterliegt einem ausgedehnten First-pass-Metabolismus, hauptsächlich durch CYP3A4 und CYP2D6. Der Hauptmetabolit Desloratadin (DL) ist pharmakologisch wirksam und zum großen Teil für die klinische Wirkung verantwortlich. Plasmaspitzenkonzentrationen (T_{max}) von Loratadin und DL werden zwischen 1–1,5 Stunden bzw. 1,5–3,7 Stunden nach der Anwendung erreicht.

In kontrollierten Studien wurde bei begleitender Anwendung von Ketoconazol, Erythromycin oder Cimetidin mit Loratadin ein Anstieg der Plasmakonzentrationen von Loratadin beschrieben. Dabei wurden keine klinisch relevanten Veränderungen (einschließlich elektrokardiographischer Veränderungen) festgestellt.

Loratadin ist weitgehend (97 % bis 99 %) und sein aktiver Metabolit mäßig (73 % bis 76 %) an Plasmaproteine gebunden.

Bei gesunden Probanden betragen die Verteilungs-Halbwertszeiten von Loratadin und seines aktiven Metaboliten im Plasma ungefähr 1 bzw. 2 Stunden. Die mittleren Eliminations-Halbwertszeiten betragen 8,4 Stunden (Bereich = 3 bis 20 Stunden) für Loratadin und 28 Stunden (Bereich = 8,8 bis 92 Stunden) für den aktiven Metaboliten.

Innerhalb eines Zeitraums von 10 Tagen werden ca. 40 % der Dosis über den Harn und 42 % über die Fäzes ausgeschieden und zwar hauptsächlich in Form konjugierter Metabolite. In den ersten 24 Stunden werden ungefähr 27 % der Dosis im Urin ausgeschieden. Weniger als 1 % des Wirkstoffs wird unverändert in aktiver Form als Loratadin oder DCL ausgeschieden.

Die Bioverfügbarkeit von Loratadin und seinem aktiven Metaboliten verhält sich proportional zur angewendeten Dosis.

Das pharmakokinetische Profil von Loratadin und seinen Metaboliten ist bei gesunden erwachsenen Probanden und bei gesunden geriatrischen Probanden vergleichbar.

Bei Patienten mit chronischer Nierenfunktionsstörung waren sowohl die AUC als auch die Plasmaspitzenkonzentrationen (C_{max}) für Loratadin und seinem Metaboliten höher als bei Patienten mit normaler Nierenfunktion. Die mittleren Eliminations-Halbwertszeiten für Loratadin und seinem Metaboliten wiesen keine signifikanten Unterschiede im Vergleich zu denen bei gesunden Probanden auf. Hämodialyse hat keinen Einfluss auf das pharmakokinetische Profil von Loratadin und dessen aktiven Metaboliten bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz.

Bei Patienten mit chronischer alkoholbedingter Lebererkrankung waren die AUC und die Plasmaspitzenkonzentrationen ($C_{\max}$) für Loratadin doppelt so hoch, während sich das pharmakokinetische Profil des aktiven Metaboliten nicht signifikant von dem der Patienten mit normaler Leberfunktion unterschied. Die Eliminations-Halbwertszeiten von Loratadin und dessen Metaboliten betrugen 24 Stunden bzw. 37 Stunden und nahmen mit der Schwere der Lebererkrankung zu.

Loratadin und sein aktiver Metabolit gehen in die Muttermilch über.

Pseudoephedrinsulfat: Nach oraler Verabreichung wird Pseudoephedrinsulfat rasch und vollständig absorbiert. Die Wirkung tritt innerhalb von 30 Minuten ein und eine 60 mg-Dosis hat eine 4 bis 6 Stunden lang andauernde dekongestive Wirkung. Pseudoephedrinsulfat unterliegt einem unvollständigen hepatischen Metabolismus durch N-Demethylierung zu einem inaktiven Metaboliten.

Seine Eliminations-Halbwertszeit beim Menschen bewegt sich zwischen 5 und 8 Stunden, bei einem Harn-pH von etwa 6. Die aktive Substanz und sein Metabolit werden im Harn ausgeschieden, 55-75 % der verabreichten Dosis wird unverändert ausgeschieden. Bei einem sauren Harn (pH 5) nimmt die Ausscheidungsrate zu und die Wirkdauer wird vermindert. Im Falle einer Alkalisierung des Harns findet eine partielle Resorption statt.

Es wird angenommen, dass Pseudoephedrin die Plazenta- und Blut-Hirn-Barriere passiert.

Die aktive Substanz geht in die Muttermilch über.

Nahrung kann die absorbierte Menge an Loratadin erhöhen, aber ohne klinisch signifikante Folgen. Dies wurde bei Pseudoephedrin nicht beobachtet.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Daten für Loratadin aus konventionellen Studien zur Sicherheit, zur Pharmakologie, zur Toxizität bei Mehrfachdosisapplikation, zur Genotoxizität und zur Kanzerogenität ergaben kein besonderes Risiko für den Menschen.

Toxizität der Kombination: In akuten und Mehrfachdosen-Studien zeigte die Kombination Loratadin/Pseudoephedrinsulfat einen geringen Grad an Toxizität. Die Kombination war nicht stärker toxisch als ihre einzelnen Komponenten und die beobachteten Wirkungen waren im Allgemeinen auf den Pseudoephedrin-Bestandteil zurückzuführen.

In Studien zur Reproduktionstoxizität von Loratadin wurden keine teratogenen Wirkungen beschrieben. Bei Ratten jedoch zeigten sich bei Plasmaspiegeln (AUC), die 10-mal höher waren als die mit therapeutischen Dosen erzielten, ein verlängerter Geburtsverlauf und eine verminderte Lebensfähigkeit der Nachkommen.

Während Studien zur Reproduktionstoxizität war die Kombination Loratadin/Pseudoephedrin bei oraler Verabreichung an Ratten in Dosen bis zu 150 mg/kg/Tag (30-fache vorgeschlagene klinische Dosis) und an Kaninchen in Dosen bis zu 120 mg/kg/Tag (24-fache vorgeschlagene klinische Dosis) nicht teratogen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Hilfsstoffe

[Zur lokalen Ergänzung]

6.2 Inkompatibilitäten

[Zur lokalen Ergänzung]

6.3 Dauer der Haltbarkeit

[Zur lokalen Ergänzung]

6.4 Besondere Lagerungshinweise

[Zur lokalen Ergänzung]

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

[Siehe Anhang I - Zur lokalen Ergänzung]

7. PHARMAZEUTISCHER UNTERNEHMER

[Siehe Anhang I - Zur lokalen Ergänzung]

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

[Zur lokalen Ergänzung]

9. DATUM DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

[Zur lokalen Ergänzung]

10. STAND DER INFORMATION

[Zur lokalen Ergänzung]