

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

**ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΜΕ ΤΙΣ ΟΝΟΜΑΣΙΕΣ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ,
ΤΟΝ ΚΑΤΟΧΟ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ, ΤΙΣ ΠΕΡΙΕΚΤΙΚΟΤΗΤΕΣ, ΤΗ
ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ, ΤΗΝ ΟΔΟ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ, ΤΗΝ ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΚΑΙ ΤΙΣ
ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΣΤΑ ΚΡΑΤΗ ΜΕΛΗ**

Κράτος μέλος	Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας	Ονομασία προϊόντος:	Περιεκτικότητα	Φαρμακοτεχνική μορφή	Οδός χορήγησης	Περιγραφή	Συσκευασία
AU	Aesca chem.pharm. Fabrik GmbH., Badner Straße 23, A-2514 Traiskirchen, Αυστρία	Clarinase - Manteldragees	5 mg loratadine +120 mg pseudoeph edrine	Επικαλυμμένο δισκίο	Από στόματος χρήση	Κυψέλη	10
AU	Aesca chem.pharm. Fabrik GmbH., Badner Straße 23, A-2514 Traiskirchen, Αυστρία	Clarinase retard Dragees	10 mg loratadine + 240 mg pseudoeph edrine	Επικαλυμμένο δισκίο	Από στόματος χρήση	Κυψέλη	10
BE	Schering Plough N.V. Rue de Stalle 73 B-1180 Brussels Βέλγιο	Clarinase 120/5 (Repetabs)	5 mg loratadine (+ Pseudo- ephedrine sulfate 120 mg)	Δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης	Από στόματος χρήση	Κυψέλη	14 10, 14, 20, 28, 30, 50, 100 – για εξαγωγή
BE	Schering Plough N.V. Rue de Stalle 73 B-1180 Brussels Βέλγιο	Clarinase 240/10 once daily	10 mg loratadine (+ Pseudo- ephedrine sulfate 240 mg)	Δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης	Από στόματος χρήση	Κυψέλη	1, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 100
BE	Schering Plough N.V. Rue de Stalle 73 B-1180 Brussels Βέλγιο	Prospel	5 mg loratadine (+ Pseudo- ephedrine sulfate 120 mg)	Δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης	Από στόματος χρήση	Κυψέλη	10, 14, 4, 10, 20, 28, 30, 50, 100 – για εξαγωγή
FI	Schering-Plough Europe, 73, Rue De Stalle, B-1180 Brussels, Βέλγιο	Clarinase	10 mg loratadine/ 240 mg pseudoeph -edrine	Δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης	Από στόματος χρήση	Κυψέλη	1, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 100

Κράτος μέλος	Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας	Ονομασία προϊόντος:	Περιεκτικότητα	Φαρμακοτεχνική μορφή	Οδός χορήγησης	Περιγραφή	Συσκευασία
FR	Schering Plough 92, rue Baudin F-92307 Levallois Perret Cedex, Γαλλία	CLARINASE	10 mg loratadine + 240 mg pseudo- ephedrine sulphate	Δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης	Από στόματος χρήση	Κυψέλη (PVC/Alu)	1, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 100
FR	Schering Plough 92, rue Baudin F-92307 Levallois Perret Cedex, Γαλλία	CLARINASE REPETABS	5 mg loratadine + 120 mg pseudoeph edrine	Δισκίο ελεγχόμενης αποδέσμευσης	Από στόματος χρήση	Κυψέλη (PVC/Alu)	10, 14, 20
FR	Schering Plough 92, rue Baudin F-92307 Levallois Perret Cedex, Γαλλία	LORATADIN E/SULFATE de PSEUDOEPH EDRINE	5 mg loratadine + 120 mg pseudoeph edrine	Δισκίο ελεγχόμενης αποδέσμευσης	Από στόματος χρήση	Κυψέλη (PVC/Alu)	10, 14, 20
GR	Schering Plough A.Φ.Β.Ε.Ε. 63 Agiou Dimitriou GR-17456 Alimos Ελλάδα	Clarityne D	5 + 120 mg pseudo- epinephrin e sulphate	Δισκίο ελεγχόμενης αποδέσμευσης	Από στόματος χρήση	Κυψέλη	14
GR	Schering Plough A.Φ.Β.Ε.Ε. 63 Agiou Dimitriou GR-17456 Alimos Greece	Clarityne-D	10 + 240 mg pseudo- epinephrin e sulphate	Δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης	Από στόματος χρήση	Κυψέλη	7, 14
IC	Schering-Plough Europe, Rue de Stalle, B-1180 Brussels Βέλγιο	Clarínase	10 mg loratadine + 240 mg pseudoeph edrine	Δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης	Από στόματος χρήση	Κυψέλη	10
IT	Italfarmaco SPA Via Dei Laboratori, 54 I-20092 Cinisello Balsamo Milano	Frínase	Loratadine 5 mg/pseud oephedrin	Modified- release Επικαλυμμένο δισκίο	Από στόματος χρήση	Κυψέλη	20

Κράτος μέλος	Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας	Ονομασία προϊόντος:	Περιεκτικότητα	Φαρμακοτεχνική μορφή	Οδός χορήγησης	Περιγραφή	Συσκευασία
	Ιταλία		e sulph 120 mg				
IT	Schering Plough SPA Via Ripamonti, 89 I-20141 Milano, Ιταλία	Clarinase	Loratadine 5 mg/pseud oephedrin e sulph 120 mg	Modified- release Επικαλυμμένο δισκίο	Από στόματος χρήση	Κυψέλη	20
IT	Schering Plough SPA Via Ripamonti, 89 I-20141 Milano, Ιταλία	Narinex	Loratadine 10 mg/pseud oephedrin e sulph 240 mg	Δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης	Από στόματος χρήση	Κυψέλη (ACLAR/P E/PVC)	100
IT	Schering Plough SPA Via Ripamonti, 89 I-20141 Milano, Ιταλία	Narinex	Loratadine 10 mg/pseud oephedrin e sulph 240 mg	Δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης	Από στόματος χρήση	Κυψέλη (ACLAR/P E/PVC)	1, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50
LU	SCHERING-PLOUGH s.a. 73, Rue de Stalle B-1180 Brussels Βέλγιο	Clarinase 120/5	5 mg + 120 mg pseudoeph edrine	Δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης	Από στόματος χρήση	Κυψέλη	14
LU	SCHERING-PLOUGH s.a. 73, Rue de Stalle B-1180 Brussels, Βέλγιο	Clarinase 240/10 once daily	10 mg + 240 mg pseudoeph edrine	Δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης	Από στόματος χρήση	Κυψέλη	7, 10, 20
PT	Schering-Plough Farma, Lda. Rua Agualva dos Açores 16 P-2735-557 Agualva- Cacém Πορτογαλία	Claridon	5 mg loratadine + 120 mg pseudo- ephedrine	Δισκίο ελεγχόμενης αποδέσμευσης	Από στόματος χρήση	Κυψέλη	14, 20
PT	Schering-Plough Farma, Lda. Rua Agualva dos Açores 16	Claridon QD	10 mg loratadine	Δισκίο παρατεταμένης	Από στόματος χρήση	Κυψέλη	7, 14

Κράτος μέλος	Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας	Ονομασία προϊόντος:	Περιεκτικότητα	Φαρμακοτεχνική μορφή	Οδός χορήγησης	Περιγραφή	Συσκευασία
	P-2735-557 Agualva- Cacém Πορτογαλία		+ 240 mg pseudoephedrine	αποδέσμευσης			
SP	Laboratorios Lesvi S.A. C/Argent 1. Pol. Ind. Can Pelegri ES-08755 Castellbisbal, Barcelona, Ισπανία	Rinociveran	Loratadine 10 mg/ pseudoephedrine sulphate 240 mg	Δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης	Από στόματος χρήση	Κυψέλη (PVC/AL)	10
SP	Schering-Plough S.A. Km 36 Carret Nacional 1 ES-28750 San Agustin de Guadalix Madrid, Ισπανία	Narine Repetabs	Loratadina 5 mg/pseudoephedrine sulphate 120 mg	Δισκίο ελεγχόμενης αποδέσμευσης	Από στόματος χρήση	Κυψέλη	20
SP	Schering-Plough S.A. Km 36 Carret Nacional 1 ES-28750 San Agustin de Guadalix Madrid, Ισπανία	Narine Retard	Loratadina 10 mg/ pseudoephedrine 240 mg	Δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης	Από στόματος χρήση	Κυψέλη	10

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

**ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΛΟΓΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΩΝ
ΠΕΡΙΛΗΨΕΩΝ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΠΟΥ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΤΗΚΑΝ
ΑΠΟ ΤΟΝ ΕΜΕΑ**

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ

ΓΕΝΙΚΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΗΣ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗΣ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ ΠΟΥ ΠΕΡΙΕΧΟΥΝ ΛΟΡΑΤΑΔΙΝΗ ΚΑΙ ΨΕΥΔΟΕΦΕΔΡΙΝΗ

(βλέπε παράρτημα Ι)

Η λοραταδίνη είναι ένα αντιϊσταμινικό σκεύασμα που ανήκει στην ομάδα ανταγωνιστών H-1 και διατίθεται στην αγορά πολλών κρατών μελών για 10 χρόνια τουλάχιστον. Η ψευδοεφεδρίνη είναι ένα ρινικό αποσυμφορητικό με έμμεση συμπαθητικομιμητική δράση, κυρίως μέσω της αποδέσμευσης αδρενεργικών μεσολαβητών από τις μεταγαγγλιακές νευρικές απολήξεις. Ο συνδυασμός λοραταδίνης και ψευδοεφεδρίνης κυκλοφορεί στην αγορά με το σχήμα 5mg λοραταδίνης/120 mg ψευδοεφεδρίνης ή 10 mg λοραταδίνης/240 mg ψευδοεφεδρίνης.

Στις αρχές του 1999, ο Οργανισμός Ιατρικών Προϊόντων (ΟΙΠ) της Σουηδίας ενημερώθηκε από τα δεδομένα του Ιατρικού Μητρώου Γεννήσεων Σουηδίας (ΙΜΓΣ), που υπέδειξαν ότι η χρήση λοραταδίνης κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης ενδέχεται να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο υποσπαδία στο νεογέννητο άρρενος φύλου. Η βάση δεδομένων περιλαμβάνει πληροφορίες για 1 020 βρέφη που γεννήθηκαν από μητέρες οι οποίες ανέφεραν χρήση λοραταδίνης πριν τον πρώτο προγεννητικό έλεγχο. Περαιτέρω εκτιμήσεις προκλινικών δεδομένων καθώς και κλινικών περιπτώσεων οδήγησαν στο συμπέρασμα ότι αυτό ενδεχομένως να πρόκειται για τυχαίο εύρημα. Επίσης, με βάση τα δεδομένα μιας προκλινικής μελέτης, δεν αποδείχθηκε ότι η λοραταδίνη έχει αντιανδρογόνο δράση, η οποία θα μπορούσε να αποτελεί πιθανό μηχανισμό.

Σύμφωνα με ανάλυση το Νοέμβριο του 2001, η προηγούμενη ένδειξη εμφανίστηκε ενισχυμένη. Μεταξύ των 2 780 περιπτώσεων έκθεσης σε λοραταδίνη κατά την κύηση αναφέρθηκαν συνολικά 15 περιπτώσεις υποσπαδία έναντι των 6-7 αναμενόμενων περιπτώσεων. Με βάση τα παραπάνω δεδομένα, ο ΟΙΠ έκρινε ότι δεν αποκλείεται η χρήση λοραταδίνης κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο υποσπαδία.

Στις 25 Απριλίου 2002, η Σουηδία υπέβαλε στον ΕΜΕΑ παραπεμπτικό, σύμφωνα με το άρθρο 31 της Οδηγίας 2001/83/ΕΚ, όπως αυτή τροποποιήθηκε. Με βάση τα δεδομένα του Ιατρικού Μητρώου Γεννήσεων της Σουηδίας, σύμφωνα με τα οποία δεν αποκλείεται η χρήση λοραταδίνης κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο υποσπαδία, η Σουηδία έκρινε ότι είναι προς όφελος της Κοινότητας η επανεκτίμηση της πλήρους σχέσης κινδύνου/οφέλους της λοραταδίνης και ζήτησε από την CPMP να γνωμοδοτήσει σχετικά με τη χορήγηση, διατήρηση, τροποποίηση, αναστολή ή απόσυρση των αιτήσεων και των αδειών κυκλοφορίας φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν λοραταδίνη.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ

Πραγματοποιήθηκε συζήτηση στην CPMP σχετικά με την αποτελεσματικότητα των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν λοραταδίνη βάσει των εκθέσεων αξιολόγησης του εισηγητή και συνεισηγητή και των δεδομένων που κατατέθηκαν από τους αιτούντες/ΚΑΚ.

Η CPMP έκρινε ότι έχει αποδειχθεί ότι η λοραταδίνη μειώνει σημαντικά τα συμπτώματα της εποχιακής αλλεργικής ρινίτιδας (SAR) η οποία συνοδεύεται από ρινική συμφόρηση. Η αποτελεσματικότητα αξιολογήθηκε με βάση τη μείωση των συνολικών ρινικών συμπτωμάτων και των συμπτωμάτων ρινικής συμφόρησης. Ο συνδυασμός λοραταδίνης και ψευδοεφεδρίνης ήταν πιο αποτελεσματικός από τη μονοθεραπεία με λοραταδίνη για τη βελτίωση της ρινικής συμφόρησης, πιο αποτελεσματικός από τη μονοθεραπεία με ψευδοεφεδρίνη για τη μείωση της συνολικής βαθμολογίας συμπτωμάτων και αποτελεσματικότερος σε σημαντικό βαθμό από το εικονικό φάρμακο για τη μείωση της βαθμολογίας συμπτωμάτων SAR.

Η CPMP εξέτασε την ένδειξη της χρόνιας αλλεργικής ρινίτιδας (PAR). Παρά το ότι η παθοφυσιολογία μπορεί να είναι ίδια με αυτή της SAR, οι ασθενείς που πάσχουν από PAR εκδηλώνουν αυτά τα συμπτώματα διαρκώς και συνεπώς να χρειάζεται πιο χρόνια χρήση του συνδυασμού λοραταδίνης και ψευδοεφεδρίνης. Επίσης, δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με το χρονικό διάστημα που απαιτείται μεταξύ θεραπευτικών αγωγών, προκειμένου να διασφαλιστεί ότι η επανάληψη της θεραπείας υποκινείται από συμπτώματα συμφόρησης και όχι από φαινόμενα εξάρτησης. Κατόπιν των

ερωτημάτων που έθεσε η CPMP σχετικά με την ενδεδειγμένη χρήση του προϊόντος συνδυασμού υπό το φως της εικόνας ασφάλειας της ψευδοεφεδρίνης, οι αιτούντες/ΚΑΚ δεν περιέλαβαν την ένδειξη της χρόνιας αλλεργικής ρινίτιδας στην προτεινόμενη περιλήψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος (ΠΧΠ) που υπέβαλαν στο πλαίσιο των απαντήσεών τους.

Η CPMP εξέτασε επίσης της χρήση του συνδυασμού λοραταδίνης και ψευδοεφεδρίνης σε παιδιά ηλικίας κάτω των 15 ετών. Στις κλινικές δοκιμές για την αξιολόγηση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας του συνδυασμού είχαν περιληφθεί παιδιά ηλικίας 12 έως 15 ετών. Ωστόσο, επειδή δεν εξετάστηκε η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια σε παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών, θα περιληφθεί σχετική αναφορά στο τμήμα 4.2 της ΠΧΠ.

Βάσει των διαθέσιμων δεδομένων, η CPMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι ο συνδυασμός λοραταδίνης και ψευδοεφεδρίνης είναι αποτελεσματικός στη συμπτωματική θεραπεία της εποχιακής αλλεργικής ρινίτιδας που συνοδεύεται από ρινική συμφόρηση.

ΑΣΦΑΛΕΙΑ

Η συνολική εικόνα ασφάλειας φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν λοραταδίνη επανεξετάστηκε από τη CPMP. Πραγματοποιήθηκε συζήτηση στην CPMP σχετικά με την ασφάλεια φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν λοραταδίνη βάσει των εκθέσεων αξιολόγησης του εισηγητή και συνεισηγητή και των δεδομένων που κατατέθηκαν από τους αιτούντες/ΚΑΚ.

Γενική Ασφάλεια

Η CPMP επανεξέτασε τα διαθέσιμα δεδομένα, που περιείχαν γενικές περιλήψεις κλινικών μελετών και δεδομένα μετά την κυκλοφορία στην αγορά.

Οι συχνότερες παρενέργειες που αναφέρθηκαν για τη λοραταδίνη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο ήταν υπνηλία, κεφαλαλγία, αυξημένη όρεξη και αϋπνία. Άλλες παρενέργειες που αναφέρονται σπανιότερα κατά την περίοδο μετά την κυκλοφορία στην αγορά είναι οι εξής: αναφυλαξία, ίλιγγος, ταχυκαρδία, αίσθημα παλμών, ναυτία, ξηροστομία, γαστρίτιδα, μη φυσιολογική ηπατική λειτουργία, εξανθήματα, αλωπεκία και κόπωση. Για τα προϊόντα συνδυασμού λοραταδίνης και ψευδοεφεδρίνης, η εικόνα των ανεπιθύμητων ενεργειών είναι συγκρίσιμη με αυτή της μονοθεραπείας με λοραταδίνη, εκτός από τις ανεπιθύμητες ενέργειες π.χ. της αϋπνίας, ξηροστομίας, ζάλης και νευρικότητας, οι οποίες είναι συνήθεις ή αναφέρονται πολύ συχνά και οφείλονται πιθανώς στο συστατικό της ψευδοεφεδρίνης.

Η CPMP εξέτασε την ασφαλή χρήση του συνδυασμού για περισσότερες από 5 ημέρες. Οι κλινικές δοκιμές διήρκεσαν περισσότερο από 14 ημέρες και η συχνότητα εμφάνισης συνολικά των σχετικών ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν κατά τις πρώτες πέντε ημέρες ήταν σημαντικά υψηλότερη από αυτές που αναφέρθηκαν μετά τις πέντε ημέρες. Η CPMP κατέληξε ότι πρέπει να επισημανθεί στο τμήμα 4.2 της ΠΧΠ ότι η διάρκεια της θεραπείας πρέπει να είναι όσο το δυνατόν συντομότερη και να μην συνεχίζεται μετά την εξαφάνιση των συμπτωμάτων. Πρέπει επίσης να αναφέρεται ότι κρίνεται σκόπιμο να περιοριστεί η θεραπεία σε περίπου 10 ημέρες, δεδομένου ότι η δραστηριότητα της ψευδοεφεδρίνης μειώνεται με τον χρόνο.

Συζητήθηκε η σχέση οφέλους/κινδύνου της συστηματικής θεραπείας με τον συνδυασμό λοραταδίνης και ψευδοεφεδρίνης έναντι της θεραπείας με λοραταδίνη και τοπικής εφαρμογής ψευδοεφεδρίνης. Η CPMP έκρινε ότι η τοπική εφαρμογή ψευδοεφεδρίνης συνδέεται επίσης με ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως ταχυφυλαξία, συμφόρηση από παλινδρόμηση και φαρμακευτική ρινίτιδα, οι οποίες περιορίζουν την τοπική χρήση προϊόντων.

Η CPMP εξέτασε τον κίνδυνο σπασμών εξαιτίας της χρήσης αγγειοσυσταλτικών. Στο τμήμα 4.4 περιλήφθηκε προειδοποίηση με διασταυρούμενη αναφορά στο τμήμα 4.9 σχετικά με το ότι η διέγερση του κεντρικού νευρικού συστήματος με σπασμούς ή καρδιοαγγειακή ανεπάρκεια που συνοδεύεται από υπόταση μπορεί να προκαλείται από συμπαθητικομιμητικές αμίνες, αυτά δε τα συμπτώματα ενδέχεται να εμφανίζονται περισσότερο στα παιδικά, στους ηλικιωμένους ή σε περιπτώσεις υπερδοσολογίας.

Η CPMP εξέτασε ειδικότερα τους προβληματισμούς που αφορούν την ασφαλή και την ενδεδειγμένη χρήση του συνδυασμού λοραταδίνης και ψευδοεφεδρίνης υπό το φως της διαπιστωμένης φαρμακοδυναμικής δράσης της ψευδοεφεδρίνης στην καρδιά, καθώς και το ζήτημα της εξάρτησης και

του εθισμού που συνδέεται ενδεχομένως με την ψευδοεφεδρίνη. Λόγω του ότι ελλείπουν δεδομένα τα οποία τεκμηριώνουν αυτούς τους προβληματισμούς σε κανονικές συνθήκες χρήσης, στο πλαίσιο των προϋποθέσεων που καθορίζονται στο άρθρο 116 της οδηγίας 2001/83/EK, όπως αυτή τροποποιήθηκε, η CPMP συμφώνησε να περιληφθούν στην ΠΧΠ οι κατάλληλες προειδοποιήσεις και προφυλάξεις, σύμφωνα με τις οποίες η ένδειξη θα περιορίζεται στην εποχιακή ρινίτιδα, προκειμένου να μειωθεί η διάρκεια της θεραπείας.

Υποσπαδίας

Μελέτες που διεξήχθησαν μέχρι σήμερα

Ιατρικό Μητρώο Γεννήσεων της Σουηδίας (ΙΜΓΣ)

Στη Σουηδία, η χρήση φαρμάκων καταγράφεται κατά τον πρώτο προγεννητικό έλεγχο, ο οποίος διεξάγεται τουλάχιστον στο 90% των εγκύων πριν την 14^η εβδομάδα της κύησης. Η καταγεγραμμένη χρήση φαρμάκων κατά το πρώτο τρίμηνο καταχωρίζεται στο ΙΜΓΣ και τα δεδομένα αυτά συνδέονται εν συνεχεία με δεδομένα σχετικά με την έκβαση της κύησης. Επομένως, η χρήση φαρμάκων καταγράφεται με προοπτική την έκβαση της κύησης. Όλοι σχεδόν οι τοκετοί (τουλάχιστον το 98%) στη Σουηδία καταγράφονται στο ΙΜΓΣ, δηλ. περίπου 90 000 / έτος και η βάση δεδομένων περιλαμβάνει πάνω από 500 000 κυήσεις.

Σύμφωνα με ανάλυση δεδομένων του ΙΜΓΣ το Νοέμβριο του 2001, αναφέρθηκαν 15 περιπτώσεις υποσπαδία μεταξύ 2780 περιπτώσεων έκθεσης σε λοραταδίνη κατά την κύηση. Ο συνολικός επιπολασμός υποσπαδία που παρατηρήθηκε στο ΙΜΓΣ είναι 2,1 από 1000 κυήσεις (αγόρια και κορίτσια). Η αντίστοιχη τιμή σε παιδιά (αγόρια και κορίτσια) που γεννήθηκαν από μητέρες, οι οποίες ισχυρίστηκαν ότι τους είχε χορηγηθεί λοραταδίνη κατά τα πρώτα στάδια της κύησης ήταν 5,4. Το συνολικό προσαρμοσμένο ποσοστό πιθανότητας ανάλογα με το έτος γέννησης, την ηλικία της μητέρας και την ικανότητα προς τεκνοποιία ήταν 2,3 [95% CI 1.4-3.6]. Μεταξύ των 15 περιπτώσεων, η σοβαρότητα της κατάστασης καταγράφηκε ως ήπια σε 11 περιπτώσεις, μέτρια σε μία περίπτωση και σε 3 περιπτώσεις δεν καταγράφηκε καθόλου.

Ο υποσπαδίας είναι μία σχετικά κοινή δυσμορφία. Αναφερόμενα παλαιότερα περιστατικά παρουσιάζουν μεγάλη απόκλιση. Η CPMP, ωστόσο, διαπίστωσε ότι ο συνολικός επιπολασμός υποσπαδία στο ΙΜΓΣ εμπίπτει εντός των παλαιότερων αναφερόμενων περιστατικών μεταξύ 0,5 και 3 ανά 1000 γεννήσεις ζωντανών νεογνών.

Η CPMP έκρινε ότι πιθανές αποκλίσεις που διαπιστώθηκαν στο ΙΜΓΣ, συμπεριλαμβανομένων των εσφαλμένων ταξινομήσεων, θα επηρέαζαν αρνητικά την εκτίμηση κινδύνου προς το 1 ή καθόλου. Η ύπαρξη εσφαλμένων ταξινομήσεων πρέπει να εξεταστεί ως ενίσχυση αυτής της ένδειξης. Το ότι η επίδραση μη διαφορικών αποκλίσεων εσφαλμένης ταξινόμησης συμβάλλει στην υποτίμηση της πραγματικής συσχέτισης σύμφωνα με αποδεδειγμένη επιδημιολογική θεωρία και εμπειρία. Το ότι θα υπάρχουν αποκλίσεις προς την αντίθετη κατεύθυνση π.χ. μέσω καταγραφής χρήσης φαρμάκων (η έκβαση της κύησης δεν είναι γνωστή κατά τον προγεννητικό έλεγχο) ή της διάγνωσης υποσπαδία δεν είναι πιθανό. Η CPMP διαπίστωσε ότι οι γνωστοί παράγοντες σύγχυσης έχουν διορθωθεί στις αναλύσεις (π.χ. ικανότητα προς τεκνοποιία, κάπνισμα, ηλικία, κλπ).

Άλλα μητρώα γεννήσεων, βάσεις δεδομένων και μελέτες ασθενών-μαρτύρων

Παρουσιάστηκαν δεδομένα από άλλα δύο μητρώα γεννήσεων. Κατά το συνδυασμό τους παρείχαν στοιχεία για 318 περιπτώσεις γυναικών εκτεθειμένων σε λοραταδίνη κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης. Η εξέταση δεν ανέφερε περιπτώσεις υποσπαδία που σχετίζονται με την έκθεση της μητέρας σε λοραταδίνη ή μαρτυρίες αυξημένου ρυθμού εμφάνισης σοβαρών συγγενών ανωμαλιών σε νεογνά που γεννήθηκαν από μητέρες εκτεθειμένες σε λοραταδίνη κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου.

Η CPMP έκρινε ότι τα δεδομένα του μητρώου που παρουσιάστηκαν σχεδόν επιβεβαιώνουν ότι η λοραταδίνη δεν αποτελεί σοβαρό κίνδυνο τερατογένεσης. Αν και δεν έχει διαπιστωθεί συσχέτιση μεταξύ λοραταδίνης και υποσπαδία, δεν μπορεί εντούτοις να εξαχθεί το συμπέρασμα ότι η λοραταδίνη δεν αυξάνει το ρυθμό εμφάνισης του υποσπαδία, καθώς ο αριθμός των κυήσεων στα μητρώα ήταν πολύ μικρός.

Έκβαση κήσεων σε γυναίκες που λαμβάνουν λοραταδίνη

Η CPMP εξέτασε τις άμεσες αναφορές σχετικά με τη χρήση λοραταδίνης κατά τη διάρκεια της κήσης μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά. Αναφέρθηκαν περίπου 250 περιπτώσεις χρήσης λοραταδίνης κατά τη διάρκεια της κήσης. Σε αυτές τις αναφορές περιλαμβάνονται οι 15 περιπτώσεις υποσπαδία από το ΙΜΓΣ και 8 άμεσες αναφορές που λήφθηκαν μετά την έναρξη της παραπεμπτικής διαδικασίας του άρθρου 31. Με βάση αυτές τις αναφορές και λαμβάνοντας υπόψη την εκτιμώμενη χρήση λοραταδίνης παγκοσμίως, η CPMP έκρινε ότι τα δεδομένα άμεσης αναφοράς δεν ήγειραν ανησυχίες σχετικά με τη χρήση λοραταδίνης κατά την κήση. Ωστόσο, λαμβάνοντας υπόψη μία αναμενόμενη σημαντική διαφυγή δεδομένων καταγραφής, τα δεδομένα αυτά δεν αποτελούν ικανή απόδειξη ότι η χρήση λοραταδίνης κατά τη διάρκεια της κήσης είναι ασφαλής.

Ο συνολικός αριθμός περιπτώσεων έκθεσης σε λοραταδίνη κατά την κήση παγκοσμίως δεν είναι γνωστός, αλλά πιθανολογείται μεγάλος. Αν οι άμεσες αναφορές παρείχαν αξιόπιστα δεδομένα, θα αναμενόταν ένας αριθμός περιπτώσεων υποσπαδία βάσει του «φυσιολογικού» έως τώρα ρυθμού εμφάνισης. Συνεπώς, τα δεδομένα που παρουσιάζονται καταδεικνύουν ότι δεν έχουν αναφερθεί άμεσα περιπτώσεις υποσπαδία ως παρενέργεια του φαρμάκου. Επομένως, η άμεση αναφορά δεν είναι καθυστερητική σε μεγάλο βαθμό ως προς την ασφαλή χρήση λοραταδίνης κατά την κήση.

Οι πληροφορίες που παρέχει η ιατρική βιβλιογραφία δεν καταδεικνύουν αυξημένο κίνδυνο συγγενών δυσμορφιών με τη χρήση λοραταδίνης. Δεν διαπιστώθηκαν αναφορές υποσπαδία ή συγγενών δυσμορφιών που σχετίζονται με τη λοραταδίνη από την έρευνα της δημοσιευμένης βιβλιογραφίας. Βρέθηκαν τρεις μελέτες που παρουσίαζαν τη σύγκριση της έκβασης κήσεων εκτεθειμένων στη λοραταδίνη σε σχέση με ομάδα μαρτύρων. Γενικά, οι περιπτώσεις ασθενών εκτεθειμένων σε λοραταδίνη ήταν λίγες (47 έως 93 ασθενείς), τα σχέδια των μελετών διέφεραν (προοπτικές και αναδρομικές) και τα επιμέρους στοιχεία των μελετών ήταν περιορισμένα.

Η CPMP συμπέρανε ότι οι τρεις αναφερθείσες μελέτες δεν καταδεικνύουν αυξημένο κίνδυνο συγγενών δυσμορφιών με χρήση λοραταδίνης. Ωστόσο, ο συνολικός αριθμός εκτεθειμένων γυναικών στη λοραταδίνη στις μελέτες αυτές είναι κάτω από 200.

Προκλινικές μελέτες

Εξωτερικά Γεννητικά Όργανα Ανδρός Ανάπτυξη και Σημασία Ανδρογόνων

Η CPMP συμπέρανε ότι η αντιανδρογόνο δράση είναι ο μοναδικός γνωστός μέχρι σήμερα μη γενετικός μηχανισμός για την πρόκληση του υποσπαδία. Ωστόσο, υπάρχουν παραδείγματα σύμφωνα με τα οποία έχει διαπιστωθεί συσχέτιση μεταξύ υποσπαδία και λήψης φαρμάκου σε ανθρώπους π.χ. ινσουλίνη και βαλπροϊκό οξύ. Σε αυτές τις περιπτώσεις, οι πιθανοί μηχανισμοί δεν έχουν διαπιστωθεί, αλλά ενδεχομένως δεν σχετίζονται άμεσα με αντιανδρογόνο δράση.

Επιπλέον, η CPMP έκρινε ότι δεν υπάρχουν μαρτυρίες σύμφωνα με τη δημοσιευμένη βιβλιογραφία ή άλλες πηγές που να υποστηρίζουν ότι ο υποσπαδίας που προκαλείται μέσω του γνωστού μηχανισμού μπορεί να εμφανιστεί χωρίς ενδείξεις άλλων ορμονικά σχετιζόμενων φαινομένων δηλ. ενδείξεις αντιανδρογόνου δράσης.

Τελικά σημεία αντιανδρογόνου δράσης σε μελέτες λοραταδίνης

Η CPMP αξιολόγησε ορισμένες παραμέτρους που αφορούν σε εν δυνάμει αντιανδρογόνο δράση, συμπεριλαμβανομένου του υποσπαδία στις μελέτες αναπαραγωγικής τοξικότητας λοραταδίνης. Μία από αυτές τις μελέτες σχεδιάστηκε ειδικά για την αξιολόγηση της εν δυνάμει αντιανδρογόνου δράσης της λοραταδίνης σε αρσενικό απόγονο αρουραίου. Η CPMP έκρινε ότι τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης κατέδειξαν ότι η λοραταδίνη δεν επηρέασε την ανάπτυξη της γεννητικής οδού F₁ του αρσενικού, συμπεριλαμβανομένου του υποσπαδία, σε εκτεθειμένους αρουραίους καθ' όλη την οργανογένεση και την πρώιμη μεταγεννητική ανάπτυξη (μέχρι την 4^η ημέρα μετά τη λοχεία). Η CPMP έκρινε ότι δεν υπήρξαν ενδείξεις αντιανδρογόνου δράσης όσον αφορά τα τελικά σημεία που μελετήθηκαν.

ΓΕΝΙΚΟ ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ ΣΤΗ ΣΧΕΣΗ ΟΦΕΛΟΥΣ/ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Η CPMP έκρινε ότι τα διαθέσιμα δεδομένα για τη λοραταδίνη δεν υποδεικνύουν ότι το σκεύασμα ενδέχεται να παρουσιάσει γενοτοξική ή αντιανδρογόνο δράση.

Η CPMP έκρινε ότι τα στοιχεία από το ΙΜΓΣ αποτελούν μια βάσιμη ένδειξη ότι η έκθεση σε λοραταδίνη κατά την κύηση αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης υποσπαδία. Λογικές αποκλίσεις που διαπιστώθηκαν στο ΙΜΓΣ, συμπεριλαμβανομένων περιπτώσεων εσφαλμένης ταξινόμησης, δεν μπορούν να δικαιολογήσουν την ύπαρξη της ένδειξης. Τα προκλινικά δεδομένα αμφισβητούν μια πραγματική δράση φαρμάκου. Συνεπώς, βάσει των διαθέσιμων δεδομένων, δεν είναι δυνατό να επιβεβαιωθεί ούτε να απορριφθεί μια αιτιώδης συνάφεια. Ως προληπτικό μέτρο η CPMP εισηγήθηκε, ότι η ΠΧΠ για φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν λοραταδίνη θα πρέπει να τροποποιηθεί προκειμένου να δηλώσει ότι η χρήση λοραταδίνης κατά την κύηση δεν συνιστάται. Δεδομένου ότι η ψευδοεφεδρίνη μειώνει τη ροή αίματος στη μήτρα της μητέρας, η χρήση του συνδυασμού λοραταδίνης και ψευδοεφεδρίνης αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της κύησης.

Η CPMP συμπέρανε ότι η εν λόγω ένδειξη χρήζει περαιτέρω διερεύνησης.

Η CPMP εξέτασε ειδικότερα τους προβληματισμούς που αφορούν την ασφαλή και ενδεδειγμένη χρήση του συνδυασμού λοραταδίνης και ψευδοεφεδρίνης υπό το φως της διαπιστωμένης φαρμακοδυναμικής δράσης της ψευδοεφεδρίνης στην καρδιά, καθώς και το ζήτημα της εξάρτησης και του εθισμού που συνδέεται ενδεχομένως με την ψευδοεφεδρίνη. Λόγω του ότι ελλείπουν δεδομένα τα οποία τεκμηριώνουν αυτούς τους προβληματισμούς σε κανονικές συνθήκες χρήσης, στο πλαίσιο των προϋποθέσεων που καθορίζονται στο άρθρο 116 της οδηγίας 2001/83/EK, όπως αυτή τροποποιήθηκε, η CPMP συμφώνησε να περιληφθούν στην ΠΧΠ οι κατάλληλες προειδοποιήσεις και προφυλάξεις, στις οποίες θα αναφέρεται επίσης ότι η ένδειξη περιορίζεται στην εποχιακή ρινίτιδα, προκειμένου να μειωθεί η διάρκεια της θεραπείας.

Η επιτροπή έκρινε ότι τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν συνδυασμό λοραταδίνης και ψευδοεφεδρίνης είναι αποτελεσματικά για την ανακούφιση των συμπτωμάτων που σχετίζονται με την εποχιακή αλλεργική ρινίτιδα και συνοδεύονται από ρινική συμφόρηση.

Συνεπώς, η CPMP έκρινε ότι η σχέση οφέλους/κινδύνου για φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν συνδυασμό λοραταδίνης και ψευδοεφεδρίνης παραμένει αμετάβλητη όσον αφορά την ένδειξη «συμπτωματική θεραπεία εποχιακής αλλεργικής ρινίτιδας που συνοδεύεται από ρινική συμφόρηση», και εισηγήθηκε τη διατήρηση των αδειών κυκλοφορίας σύμφωνα με την περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος που παρατίθεται στο παράρτημα ΙΙΙ της γνώμης της CPMP, με έμφαση στα ακόλουθα:

Τμήμα 4.6. Κύηση και γαλουχία

«Η λοραταδίνη δεν προκάλεσε τερατογένεση σε μελέτες ζώων. Δεν έχει αποδειχθεί η ασφαλής χρήση {επινοηθείσα ονομασία} κατά την κύηση. Η χρήση ψευδοεφεδρίνης μειώνει τη ροή αίματος στη μήτρα της μητέρας. Η χρήση της {επινοηθείσα ονομασία} αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της κύησης».

ΛΟΓΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΩΝ ΠΕΡΙΛΗΨΕΩΝ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Εκτιμώντας ότι

- Η Επιτροπή εξέτασε το παραπεμπτικό που υπεβλήθη σύμφωνα με το άρθρο 31 της Οδηγίας 2001/83/EK, όπως αυτή τροποποιήθηκε, για φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν λοραταδίνη,
- Η Επιτροπή συμπέρανε ότι το ΙΜΓΣ παρέχει βάσιμες ενδείξεις ότι η έκθεση σε λοραταδίνη κατά την κύηση αυξάνει τον κίνδυνο υποσπαδία. Με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα, δεν μπορεί να επιβεβαιωθεί ούτε να αποκλειστεί αιτιώδης συνάφεια. Ως προληπτικό μέτρο η CPMP εισηγήθηκε, ότι η ΠΧΠ για φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν λοραταδίνη πρέπει να τροποποιηθεί προκειμένου να δηλώσει ότι η χρήση λοραταδίνης κατά την κύηση δεν συνιστάται. Επίσης, η επιτροπή κατέληξε στο συμπέρασμα ότι, εξαιτίας του ότι η ψευδοεφεδρίνη μειώνει τη ροή του

αίματος στη μήτρα της μητέρας, η χρήση του συνδυασμού λοραταδίνης και ψευδοεφεδρίνης αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της κύησης.

- Η Επιτροπή συμπεράνει ότι οι ενδείξεις χρήζουν περαιτέρω διερεύνησης,
- Η CPMP εξέτασε ειδικότερα τους προβληματισμούς που αφορούν την ασφαλή και ενδεδειγμένη χρήση του συνδυασμού λοραταδίνης και ψευδοεφεδρίνης υπό το φως της διαπιστωμένης φαρμακοδυναμικής δράσης της ψευδοεφεδρίνης στην καρδιά, καθώς και το ζήτημα της εξάρτησης και του εθισμού που συνδέεται ενδεχομένως με την ψευδοεφεδρίνη. Λόγω του ότι ελλείπουν δεδομένα τα οποία τεκμηριώνουν αυτούς τους προβληματισμούς σε κανονικές συνθήκες χρήσης, στο πλαίσιο των προϋποθέσεων που καθορίζονται στο άρθρο 116 της οδηγίας 2001/83/EK, όπως αυτή τροποποιήθηκε, η CPMP συμφώνησε να περιληφθούν στην ΠΧΠ οι κατάλληλες προειδοποιήσεις και προφυλάξεις, στις οποίες θα αναφέρεται επίσης ότι η ένδειξη περιορίζεται στην εποχιακή ρινίτιδα, προκειμένου να μειωθεί η διάρκεια της θεραπείας.
- Η επιτροπή έκρινε ότι τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν συνδυασμό λοραταδίνης και ψευδοεφεδρίνης είναι αποτελεσματικός για την ανακούφιση των συμπτωμάτων που σχετίζονται με την εποχιακή αλλεργική ρινίτιδα και συνοδεύονται από ρινική συμφόρηση.
- Συνεπώς, η CPMP έκρινε ότι η σχέση οφέλους/κινδύνου για φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν συνδυασμό λοραταδίνης και ψευδοεφεδρίνης παραμένει αμετάβλητη όσον αφορά την ανακούφιση των συμπτωμάτων που συνδέονται με την εποχιακή αλλεργική ρινίτιδα συνοδευόμενη από ρινική συμφόρηση.

Με βάση τα στοιχεία που υποβλήθηκαν, η CPMP εισηγήθηκε τη διατήρηση των αδειών κυκλοφορίας για φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν συνδυασμό λοραταδίνης και ψευδοεφεδρίνης, τα οποία αναφέρονται στο παράρτημα I, όπως τροποποιήθηκαν σύμφωνα με την ΠΧΠ που παρατίθεται στο παράρτημα III.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Σημείωση: Το παρόν SPC (Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος) αποτελούσε παράρτημα της Απόφασης της Επιτροπής σχετικά με το παραπεμπτικό σύμφωνα με το Άρθρο 31 που αφορά τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν λοραταδίνη και ψευδοεφεδρίνη . Τα κείμενα ήταν τότε έγκυρα.

Μετά την Απόφαση της Επιτροπής, οι Αρμόδιες Αρχές του Κράτους Μέλους θα ενημερώσουν τις πληροφορίες του προϊόντος όπως απαιτείται. Ως εκ τούτου, το παρόν SPC πιθανά να μην αντανακλά το τρέχον κείμενο

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

{ΟΝΟΜΑΣΙΑ} 5 mg/120 mg {φαρμακοτεχνική μορφή}
{ΟΝΟΜΑΣΙΑ} 10 mg/240 mg {φαρμακοτεχνική μορφή}

[Βλέπε Παράρτημα I – Να συμπληρωθεί σε κάθε χώρα]

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

<Κάθε {φαρμακοτεχνική μορφή} περιέχει 5 mg λοραταδίνη και 120 mg θειική ψευδοεφεδρίνη.>
<Κάθε {φαρμακοτεχνική μορφή} περιέχει 10 mg λοραταδίνη και 240 mg θειική ψευδοεφεδρίνη.>

[Βλέπε Παράρτημα I – Να συμπληρωθεί σε κάθε χώρα]

Για τα έκδοχα, βλέπε 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

<Επικαλυμμένο δισκίο>
<Δισκίο τροποποιημένης απελευθέρωσης>
<Δισκίο παρατεταμένης απελευθέρωσης>

<Οπτική περιγραφή του προϊόντος να συμπληρωθεί σε κάθε χώρα>

[Βλέπε Παράρτημα 1 - Να συμπληρωθεί σε κάθε χώρα]

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Τα {φαρμακοτεχνική μορφή} {ΟΝΟΜΑΣΙΑ} ενδείκνυνται για τη συμπτωματική θεραπεία της εποχιακής αλλεργικής ρινίτιδας, όταν αυτή συνοδεύεται από ρινική συμφόρηση.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Ενήλικοι και παιδιά άνω των 12 ετών:

<[Για προϊόντα που περιέχουν 10 mg/240 mg]

Ένα {φαρμακοτεχνική μορφή} {ΟΝΟΜΑΣΙΑ} μία φορά ημερησίως με ένα ποτήρι νερό. Το {φαρμακοτεχνική μορφή} πρέπει να καταπίνεται ακέραιο (χωρίς να θρυμματίζεται, να σπάει ή να μασιέται). Το {φαρμακοτεχνική μορφή} μπορεί να λαμβάνεται ανεξαρτήτως των γευμάτων.>

<[Για προϊόντα που περιέχουν 5 mg/120 mg]

Ένα {φαρμακοτεχνική μορφή} {ΟΝΟΜΑΣΙΑ} δύο φορές ημερησίως με ένα ποτήρι νερό. Το {φαρμακοτεχνική μορφή} πρέπει να καταπίνεται ακέραιο (χωρίς να θρυμματίζεται, να σπάει ή να μασιέται). Τα {φαρμακοτεχνική μορφή} μπορούν να λαμβάνονται ανεξαρτήτως των γευμάτων.>

Να μην χορηγείται σε παιδιά κάτω των 12 ετών, αφού η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητά του σε αυτόν τον πληθυσμό δεν έχει αποδειχθεί.

Η διάρκεια της θεραπείας πρέπει να είναι όσο το δυνατόν μικρότερη και δεν πρέπει να συνεχίζεται μετά από την εξαφάνιση των συμπτωμάτων. Είναι ενδεδειγμένο να περιορίζεται η θεραπεία σε περίπου 10 ημέρες, αφού κατά τη χρόνια χορήγηση η δραστηριότητα της ψευδοεφεδρίνης μειώνεται με το χρόνο. Μετά τη βελτίωση της συμφόρησης των βλενογόνων των ανώτερων αεραγωγών, η θεραπεία μπορεί να διατηρείται μόνο με ένα αντισταμινικό, εάν είναι απαραίτητο.

Το προϊόν δεν θα πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς άνω των 60 ετών ή σε ασθενείς με μειωμένη νεφρική ή ηπατική λειτουργία (βλέπε ενότητα 4.4).

4.3 Αντενδείξεις

Τα {φαρμακοτεχνική μορφή} {ΟΝΟΜΑΣΙΑ} αντενδείκνυνται σε ασθενείς οι οποίοι έχουν παρουσιάσει υπερευαισθησία ή ιδιοσυγκρασιακές αντιδράσεις σε οποιοδήποτε από τα συστατικά του σκευάσματος, σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα ή σε αδρενεργικούς παράγοντες.

Καθώς τα {ΟΝΟΜΑΣΙΑ} περιέχει ψευδοεφεδρίνη, αντενδείκνυνται επίσης σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης (ΜΑΟ) ή και 2 εβδομάδες μετά τη διακοπή του, καθώς και σε ασθενείς με:

- γλαύκωμα κλειστής γωνίας,
- κατακράτηση ούρων,
- καρδιαγγειακές νόσους, όπως ισχαιμική καρδιοπάθεια, ταχυαρρυθμία και σοβαρή υπέρταση,
- υπερθυρεοειδισμό,
- ιστορικό αιμορραγικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου ή με παράγοντες κινδύνου, οι οποίοι θα μπορούσαν να αυξήσουν τον κίνδυνο αιμορραγικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου, λόγω της αδρενεργικής δραστηριότητας του αγγειοσυσπαστικού, σε συνδυασμό με αγγειοσυσπαστικά φάρμακα, όπως βρωμοκρυπτίνη, περγολίδη, λισουρίδη, καβεργολίνη, εργοταμίνη, διυδροεργοταμίνη ή άλλο αποσυμφορητικό φάρμακο, χρησιμοποιούμενο ως ρινικό αποσυμφορητικό, είτε από του στόματος είτε από τη ρινική οδό (φαινυλοπροπανολαμίνη, φαινυλεφρίνη, εφεδρίνη...).

<[Να περιλαμβάνεται/διαγράφεται κατάλληλα από κάθε χώρα]

Ασθενείς οι οποίοι έχουν δυσκολία στο να καταπίνουν τα δισκία ή οι οποίοι γνωρίζουν ότι έχουν περισσότερο στενό γαστρεντερικό ή μη φυσιολογικό περισταλτισμό του οισοφάγου δεν πρέπει να χρησιμοποιούν αυτό το προϊόν.>

Τα {φαρμακοτεχνική μορφή} {ΟΝΟΜΑΣΙΑ} δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται κατά την κύηση (βλέπε ενότητα 4.6).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση

Μην υπερβαίνετε τη συνιστώμενη δοσολογία και τη διάρκεια θεραπείας (βλέπε ενότητα 4.2).

Ασθενείς των 60 ετών ή μεγαλύτεροι έχουν μεγαλύτερες πιθανότητες να παρουσιάσουν ανεπιθύμητες αντιδράσεις σε συμπαθητικομιμητικά φάρμακα. Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του συνδυασμού δεν έχουν αποδειχθεί σε αυτόν τον πληθυσμό, και τα υπάρχοντα δεδομένα είναι ανεπαρκή για τη στοιχειοθέτηση δοσολογικών συστάσεων. Το προϊόν δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς άνω των 60 ετών.

Νεφρική ή ηπατική βλάβη: Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του συνδυασμού δεν έχουν αποδειχθεί σε ασθενείς με μειωμένη νεφρική ή ηπατική λειτουργία, και τα υπάρχοντα δεδομένα είναι ανεπαρκή για τη στοιχειοθέτηση δοσολογικών συστάσεων. Το προϊόν δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με μειωμένη νεφρική ή ηπατική λειτουργία.

Οι ασθενείς πρέπει να πληροφορούνται ότι η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται σε περίπτωση υπέρτασης, ταχυκαρδίας, αισθήματος παλμών ή καρδιακής αρρυθμίας, ναυτίας ή νευρολογικών συμπτωμάτων (όπως κεφαλαλγία ή επιδείνωση κεφαλαλγίας).

Οι συμπαθητικομιμητικές αμίνες είναι δυνατόν να προκαλέσουν διέγερση του κεντρικού νευρικού συστήματος με σπασμούς ή καρδιαγγειακή κατέρευση με συνοδό υπόταση. Τα αποτελέσματα αυτά είναι πιθανότερα σε παιδιά, ηλικιωμένους, ή σε περιπτώσεις υπερδοσολογίας (βλέπε ενότητα 4.9).

Ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν δακτυλίτιδα, παρουσιάζουν καρδιακές αρρυθμίες, υπέρταση, ιστορικό εμφράγματος του μυοκαρδίου, σακχαρώδη διαβήτη, αποφρακτική ουροπάθεια ή θετικό αναμνηστικό για βρογχόσπασμο.

Πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με γλαύκωμα, στενωτικό πεπτικό έλκος, πυλωροδωδεκαδακτυλική απόφραξη, υπερτροφία του προστάτη, απόφραξη αυχένος ουροδόχου κύστης, καρδιαγγειακή νόσο και αυξημένη ενδοφθάλμια πίεση.

Προσοχή απαιτείται επίσης σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν άλλα συμπαθητικομιμητικά, όπως αποσυμφορητικά, ανορεξιογόνα ή αμφεταμινοειδή ψυχοδιεγερτικά, αντιυπερτασικά, τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά και άλλα αντισταμινικά.

Προσοχή απαιτείται σε ασθενείς οι οποίοι πάσχουν από ημικρανίες και θεραπεύονται με εργοταμινικά αλκαλοειδή.

Όπως όλα τα διεγερτικά του ΚΝΣ, η θειική ψευδοεφεδρίνη παρουσιάζει τον κίνδυνο κατάχρησης. Αυξημένες δόσεις μπορεί να παρουσιάσουν τοξικότητα. Η συνεχής χρήση μπορεί να οδηγήσει σε ανοχή, με αποτέλεσμα αυξημένο κίνδυνο υπερδοσολογίας. Η απότομη απόσυρση μπορεί να οδηγήσει σε κατάθλιψη.

Περιεγχειρητική οξεία υπέρταση μπορεί να συμβεί αν χρησιμοποιηθούν πτητικά αλογόνα αναισθητικά κατά τη διάρκεια θεραπείας με συμπαθητικομιμητικούς παράγοντες. Επομένως, αν έχει προγραμματιστεί εγχείριση, συνιστάται διακοπή 24 ώρες πριν την αναισθησία.

Οι αθλητές θα πρέπει να ενημερώνονται ότι η θεραπεία με ψευδοεφεδρίνη μπορεί να οδηγήσει σε θετική δοκιμασία ντοπαρίσματος.

Η χορήγηση του {ONOMASIA} θα πρέπει να διακόπτεται τουλάχιστον 48 ώρες πριν τις δερματικές δοκιμασίες, εφόσον τα αντισταμινικά μπορεί να αναστείλουν ή να καταστείλουν θετικές αντιδράσεις στους δείκτες δερματικής αντιδραστικότητας.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Όταν λαμβάνεται μαζί με αλκοόλ, η λοραταδίνη δεν παρουσιάζει ενισχυμένη δράση, όπως προκύπτει από μελέτες ψυχοκινητικής απόδοσης.

Λόγω του μεγάλου θεραπευτικού εύρους της λοραταδίνης, δεν αναμένονται κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις και δεν παρατηρήθηκαν τέτοιες στις πραγματοποιηθείσες κλινικές δοκιμές (βλέπε ενότητα 5.2).

Ταυτόχρονη χορήγηση αναστολέων μονοαμινοξειδάσης και συμπαθητικομιμητικών φαρμάκων μπορεί να προκαλέσει κρίσεις υπέρτασης.

Τα συμπαθητικομιμητικά φάρμακα μειώνουν την αντιυπερτασική δράση της α-μεθυλντόπα, της μεκαμυλαμίνης, της ρεζεργπίνης, των αλκαλοειδών του βεράτρου και της γουανεθιδίνης.

Συνδυασμός με τα ακόλουθα φάρμακα δεν συνιστάται:

Βρωμοκρυπτίνη, καβεργολίνη, λυσουρίδη, περγολίδη: κίνδυνος αγγειοσύσπασης και αύξησης της αρτηριακής πίεσης.

Διυδροεργοταμίνη, εργοταμίνη, μεθυλεργομητρίνη, (ντοπαμινεργικά αγγειοσυσπαστικά): κίνδυνος αγγειοσύσπασης και αύξησης της αρτηριακής πίεσης.

Λινεζολίδη: κίνδυνος αγγειοσύσπασης και αύξησης της αρτηριακής πίεσης.

Άλλα αγγειοσυσπαστικά χρησιμοποιούμενα ως ρινικά αποσυμφορητικά, από του στόματος ή από τη ρινική οδό (φαινυλοπροπανολαμίνη, φαινyleφρίνη, εφεδρίνη ...): κίνδυνος αγγειοσύσπασης.

Τα αντιόξινα αυξάνουν το ρυθμό της απορρόφησης της θεικής ψευδοεφεδρίνης, η καολίνη τον μειώνει.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Η λοραταδίνη δεν παρουσίασε τερατογονικότητα σε μελέτες σε πειραματόζωα. Η ασφαλής χρήση του {ONOMASIA} κατά την κύηση δεν έχει αποδειχθεί. Η χρήση ψευδοεφεδρίνης μειώνει την αιματική ροή στη μήτρα.

Η χρήση του {ONOMASIA} αντενδείκνυται κατά την κύηση.

Το {ONOMASIA} απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα και επομένως η χρήση του {ONOMASIA} δεν συνιστάται κατά τη γαλουχία.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Σε κλινικές δοκιμές στις οποίες εκτιμήθηκε η ικανότητα οδήγησης, δεν παρατηρήθηκε μείωση της ικανότητας οδήγησης στους ασθενείς οι οποίοι ελάμβαναν λοραταδίνη. Ωστόσο, πολύ σπάνια παρουσιάζεται υπνηλία σε ορισμένα άτομα, η οποία μπορεί να επηρεάσει την ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

Δεν αναμένεται επίδραση της θεικής ψευδοεφεδρίνης στην ψυχοκινητική απόδοση.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

<[Για προϊόντα που περιέχουν 10 mg/240 mg]

Ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες αναφέρθηκαν κατά τις κλινικές δοκιμές πλέον εκείνων που αναφέρθηκαν με το placebo για τα 10 mg/240 mg {φαρμακοτεχνική μορφή} πολύ συχνές (> 1/10), συχνές (> 1/100, < 1/10), όχι συχνές (> 1/1000, < 1/100), σπάνιες (> 1/10,000, < 1/1000), πολύ σπάνιες (< 1/10,000)	
Ψυχιατρικές διαταραχές Συχνές:	Ανορεξία, νευρική υπερβολία, υπνηλία, αϋπνία
Διαταραχές του νευρικού συστήματος (περιφερικού και κεντρικού) Συχνές:	Ζάλη, υπερκινησία
Διαταραχές του αυτόνομου νευρικού συστήματος Συχνές:	Ξηροστομία
Καρδιακές διαταραχές Όχι συχνές:	Ταχυκαρδία, αίσθημα παλμών
Αναπνευστικές, θωρακικές και μεσοθωρακικές διαταραχές Όχι συχνές:	Ρινίτιδα, επίσταξη
Γαστρεντερικές διαταραχές Όχι συχνές:	Δυσκοιλιότητα, ναυτία
Αναφορικά με ολό το σώμα - Γενικές διαταραχές Συχνές:	Κόπωση

>

<[Για προϊόντα που περιέχουν 5 mg/120 mg]

Ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες αναφέρθηκαν κατά τις κλινικές δοκιμές πλέον εκείνων που αναφέρθηκαν με το placebo για τα 5 mg/120 mg {φαρμακοτεχνική μορφή} πολύ συχνές (> 1/10), συχνές (> 1/100, < 1/10), όχι συχνές (> 1/1000, < 1/100), σπάνιες (> 1/10,000, < 1/1000), πολύ σπάνιες (< 1/10,000)	
Διαταραχές του μεταβολισμού και της διατροφής Συχνές:	Δίψα
Ψυχιατρικές διαταραχές Συχνές: Πολύ συχνές:	Νευρική υπερβολία, υπνηλία, κατάθλιψη, διέγερση, ανορεξία Αϋπνία
Διαταραχές του νευρικού συστήματος (Περιφερικού και Κεντρικού) Όχι Συχνές: Πολύ συχνές:	Σύγχυση, τρόμος Ζάλη
Διαταραχές του Αυτόνομου Νευρικού Συστήματος Όχι συχνές: Πολύ συχνές:	Υπεριδρωσία, εξάψεις, διαταραχές γεύσης Ξηροστομία
Διαταραχές των Οφθαλμών Όχι συχνές:	Μη φυσιολογική δακρύρροια
Διαταραχές των Ώτων και του Λαβυρίνθου Όχι συχνές:	Εμβόες
Καρδιακές διαταραχές Όχι συχνές: Συχνές:	Αίσθημα παλμών Ταχυκαρδία

Αναπνευστικές, θωρακικές και μεσοθωρακικές διαταραχές Όχι συχνές: Συχνές:	Επίσταξη Φαρυγγίτιδα, ρινίτιδα
Γαστρεντερικές διαταραχές Συχνές:	Δυσκοιλιότητα, ναυτία
Διαταραχές των νεφρών και του ουροποιητικού συστήματος Όχι συχνές:	Συχνουρία και διαταραχή ούρησης
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού Όχι συχνές:	Κνησμός
Αναφορικά Με Όλο το Σώμα - Γενικές Διαταραχές Συχνές:	Πονοκέφαλος, κόπωση

>

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες αναφέρθηκαν πολύ σπάνια μετά την κυκλοφορία παρουσιάζονται στον ακόλουθο πίνακα.

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Αναφυλαξία
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Ζάλη
Αγγειακές διαταραχές	Υπέρταση
Αναπνευστικές, θωρακικές και μεσοθωρακικές διαταραχές	Βήχας, βρογχόσπασμος
Ηπατοχολικές διαταραχές	Διαταραχή ηπατικής λειτουργίας
Διαταραχές των νεφρών και του ουροποιητικού συστήματος	Κατακράτηση ούρων
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Αλωπεκία

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες αναφέρθηκαν μόνο για τη λοραταδίνη σε κλινικές δοκιμές και μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου είναι: αυξημένη όρεξη, εξάνθημα και γαστρίτιδα.

4.9 Υπερδοσολογία

Τα συμπτώματα της υπερδοσολογίας είναι κυρίως συμπαθητικομιμητικής φύσης, εκτός από μια ήπια καταστολή η οποία μπορεί να προκληθεί από τη λοραταδίνη σε δόσεις πολλές φορές μεγαλύτερες από τη συνιστώμενη. Τα συμπτώματα μπορεί να κυμαίνονται από καταστολή του ΚΝΣ (κατευνασμός, άπνοια, μειωμένη εγρήγορση, κυάνωση, κόμα, καρδιαγγειακή κατέρευση) ως διέγερση του ΚΝΣ (αϋπνία, ψευδαισθήσεις, τρόμοι, σπασμοί) με πιθανή μοιραία εξέλιξη. Άλλα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν: κεφαλαλγία, άγχος, δυσχέρεια στην ούρηση, μυϊκή αδυναμία και τάση, ευφορία, διέγερση, ταχυκαρδία, αίσθημα παλμών, δίψα, εφίδρωση, ναυτία, έμετοι, προκάρδιο άλγος, ζάλη, εμβοές, αταξία, θολή όραση και υπέρταση ή υπόταση. Η διέγερση του ΚΝΣ είναι ιδιαίτερα πιθανή στα παιδιά, όπως και τα ατροφικά συμπτώματα (ξηροστομία, μη αντιδρώσες και διεσταλμένες κόρες, ερυθρότητα προσώπου, υπερθερμία και γαστρεντερικές διαταραχές).

Θεραπεία: Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, αρχίστε συμπτωματική και υποστηρικτική αγωγή αμέσως και συνεχίστε τη για όσο χρειαστεί. Μπορεί να γίνει προσπάθεια προσρόφησης της παραμένουσας ενεργού ουσίας στο στόμαχο με εναιώρημα ενεργού άνθρακα. Πραγματοποιήστε γαστρική πλύση με

φυσιολογικό ορό, ιδιαίτερα στα παιδιά. Στους ενήλικες μπορεί να χρησιμοποιηθεί νερό της βρύσης. Απομακρύνετε όσο το δυνατόν περισσότερη από τη ληφθείσα ποσότητα. Η λοραταδίνη δεν αφαιρείται με την αιμοδιάλυση και δεν είναι γνωστό αν απομακρύνεται με την περιτοναϊκή διάλυση. Μετά την επείγουσα αντιμετώπιση συνεχίστε να παρακολουθείτε τον ασθενή.

Η θεραπεία της υπερδοσολογίας ψευδοεφεδρίνης είναι συμπτωματική και υποστηρικτική. Δεν πρέπει να χρησιμοποιηθούν διεγερτικά (αναληπτικά). Η υπέρταση μπορεί να ελεγχθεί με έναν α-αποκλειστή και η ταχυκαρδία με έναν β-αποκλειστή. Βραχείας δράσης βαρβιτουρικά, διαζεπάμη ή παραλδεϋδη, μπορούν να χορηγηθούν για τον έλεγχο των σπασμών. Η υπερπυρεξία, ειδικά στα παιδιά, μπορεί να απαιτεί θεραπεία με λουτρά δροσερού νερού ή κουβέρτα υποθερμίας. Η άπνοια θεραπεύεται με αναπνευστική υποστήριξη.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: αντισταμινικά – H₁ ανταγωνιστής, κωδικός ATC: R06A X13.
Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: ομάδα ρινικών συμφορητικών για συστηματική χρήση, κωδικός ATC: R01BA52.

Η φαρμακοδυναμική των δισκίων {ΟΝΟΜΑΣΙΑ} σχετίζεται άμεσα με εκείνη των συστατικών τους.

Η λοραταδίνη είναι ένα τρικυκλικό αντισταμινικό με επιλεκτική, περιφερική δραστηριότητα H₁-αποκλειστή. Η λοραταδίνη δεν έχει σημαντική δραστηριότητα στους H₂-υποδοχείς. Δεν αναστέλλει την πρόσληψη της νορεπινεφρίνης και δεν έχει ουσιαστική επίδραση στην καρδιαγγειακή λειτουργία ή στη δραστηριότητα του ενδογενούς καρδιακού βηματοδότη.

Η λοραταδίνη δεν έχει κλινικά σημαντικές ηρεμιστικές ή αντιχολινεργικές ιδιότητες στην πλειονότητα του πληθυσμού και όταν χρησιμοποιείται στη συνιστώμενη δοσολογία.

Κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας θεραπείας δεν υπήρξαν κλινικά σημαντικές μεταβολές στα ζωτικά σημεία, τις εργαστηριακές τιμές, τη φυσική εξέταση ή το ηλεκτροκαρδιογράφημα.

Η θειική ψευδοεφεδρίνη (θειική d-ισοεφεδρίνη) είναι ένας συμπαθητικομιμητικός παράγοντας με κυρίως α-αγωνιστική δράση σε σύγκριση με τη β-αγωνιστική δράση. Η θειική ψευδοεφεδρίνη παρουσιάζει ρινική αποσυμφορητική δράση μετά την από του στόματος λήψη λόγω της αγγειοσυσπαστικής της δράσης. Έχει έμμεση συμπαθητικομιμητική ενέργεια λόγω κυρίως της απελευθέρωσης αδρενεργικών μεσολαβητών από τις μεταγαγγλιακές νευρικές απολήξεις.

Η από του στόματος χορήγηση ψευδοεφεδρίνης στη συνιστώμενη δόση μπορεί να προκαλέσει άλλες συμπαθητικομιμητικές εκδηλώσεις, όπως αυξημένη αρτηριακή πίεση, ταχυκαρδία ή εκδηλώσεις διέγερσης του κεντρικού νευρικού συστήματος.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Λοραταδίνη: Μετά από χορήγηση από το στόμα, η λοραταδίνη απορροφάται ταχέως και υφίσταται εκτεταμένο μεταβολισμό πρώτης διόδου, κυρίως από τα συστήματα CYP3A4 και CYP2D6. Ο κύριος μεταβολίτης, η δεσλοραταδίνη (DL) είναι φαρμακολογικά ενεργός και υπεύθυνος για σημαντικό μέρος του κλινικού αποτελέσματος. Η λοραταδίνη και η DL φτάνουν στις μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα (T_{max}) μεταξύ 1–1,5 ώρες και 1,5–3,7 ώρες μετά τη χορήγηση, αντίστοιχα.

Αύξηση της συγκέντρωσης της λοραταδίνης στο πλάσμα έχει αναφερθεί μετά από σύγχρονη χρήση με κετοконаζόλη, ερυθρομυκίνη και σιμετιδίνη σε ελεγχόμενες δοκιμές, αλλά χωρίς κλινικά σημαντικές συνέπειες (συμπεριλαμβανομένων των ηλεκτροκαρδιογραφικών).

Η λοραταδίνη συνδέεται σε μεγάλο βαθμό (97 % ως 99 %) και ο ενεργός μεταβολίτης της σε μέτριο βαθμό (73 % ως 76 %) με τις πρωτεΐνες του πλάσματος.

Σε υγιή άτομα, ο χρόνος κατανομής στο πλάσμα της λοραταδίνης και του ενεργού μεταβολίτη της είναι 1 και 2 ώρες, αντίστοιχα. Ο μέσος χρόνος ημίσειας ζωής είναι 8,4 ώρες (εύρος = 3 ως 20 ώρες) για τη λοραταδίνη και 28 ώρες (εύρος = 8,8 ως 92 ώρες) για τον ενεργό μεταβολίτη.

Περίπου 40 % της δόσης αποβάλλεται με τα ούρα και 42 % με τα κόπρανα σε χρονικό διάστημα 10 ημερών και κυρίως με τη μορφή συζευγμένων μεταβολιτών. Περίπου 27 % της δόσης αποβάλλεται με τα ούρα τις πρώτες 24 ώρες. Λιγότερο από το 1 % της δραστικής ουσίας αποβάλλεται αμετάβλητη σε ενεργή μορφή, ως λοραταδίνη ή DCL.

Η βιοδιαθεσιμότητα της λοραταδίνης και του ενεργού μεταβολίτη είναι ανάλογη της χορηγούμενης δόσης.

Τα φαρμακοκινητικά χαρακτηριστικά της λοραταδίνης και των μεταβολιτών της είναι συγκρίσιμα σε υγιείς ενήλικες και σε υγιή γηριατρικό πληθυσμό.

Σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, η επιφάνεια κάτω από την καμπύλη AUC και τα μέγιστα επίπεδα στο πλάσμα (C_{max}) αυξάνονται για τη λοραταδίνη και το μεταβολίτη της, σε σύγκριση με την AUCs και τη (C_{max}) σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Ο μέσος χρόνος ημίσειας ζωής της λοραταδίνης και του μεταβολίτη της δεν διέφεραν σημαντικά σε σύγκριση με τον φυσιολογικό πληθυσμό. Η αιμοδιάλυση δεν επιδρά στη φαρμακοκινητική της λοραταδίνης ή του ενεργού μεταβολίτη της σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια.

Σε ασθενείς με χρόνια αλκοολική ηπατική νόσο, η AUC και η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα (C_{max}) της λοραταδίνης ήταν διπλάσιες, ενώ τα φαρμακοκινητικά χαρακτηριστικά του ενεργού μεταβολίτη δεν μεταβάλλονταν σημαντικά σε σχέση με ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Οι χρόνοι ημίσειας ζωής για τη λοραταδίνη και το μεταβολίτη της ήταν 24 και 37 ώρες αντίστοιχα και αυξάνονταν ανάλογα με τη βαρύτητα της ηπατικής νόσου.

Η λοραταδίνη και ο ενεργός μεταβολίτης της απεκκρίνονται στο μητρικό γάλα σε θηλάζουσες γυναίκες.

Θεική ψευδοεφεδρίνη: Μετά από χορήγηση από το στόμα, η θεική ψευδοεφεδρίνη απορροφάται πλήρως και ταχέως. Η έναρξη της δράσης της παρουσιάζεται εντός 30 min και δόση 60 mg έχει αποσυμφορητική δράση που διαρκεί από 4 ως 6 ώρες. Η θεική ψευδοεφεδρίνη υφίσταται ατελή ηπατικό μεταβολισμό με N-απομεθυλίωση σε ανενεργό μεταβολίτη.

Ο χρόνος ημίσειας ζωής της στους ανθρώπους, με pH ούρων περίπου 6, κυμαίνεται μεταξύ 5 και 8 ωρών. Η δραστική ουσία και ο μεταβολίτης της αποβάλλονται στα ούρα, με 55-75 % της χορηγηθείσας δόσης να αποβάλλεται αμετάβλητη. Ο ρυθμός αποβολής επιταχύνεται και η διάρκεια δράσης μειώνεται όταν οξινοποιούνται τα ούρα (pH5). Σε περίπτωση αλκαλοποίησης των ούρων, συμβαίνει μερική επαναρρόφηση.

Η ψευδοεφεδρίνη θεωρείται ότι διέρχεται τον πλακούντα και τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό.

Η δραστική ουσία αποβάλλεται στο μητρικό γάλα σε θηλάζουσες γυναίκες.

Η τροφή μπορεί να αυξήσει την απορρόφηση της λοραταδίνης, αλλά χωρίς κλινικώς σημαντικά αποτελέσματα. Δεν παρατηρείται το ίδιο με την ψευδοεφεδρίνη.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα προκλινικά δεδομένα για τη λοραταδίνη δεν αποκαλύπτουν κάποιον ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συνήθεις μελέτες ασφαλείας, φαρμακολογικής δράσης, τοξικότητας επανειλημμένης χορήγησης, γοναδοτοξικότητας και καρκινογονικότητας.

Τοξικότητα για τον συνδυασμό: Σε μελέτες οξείας και πολλαπλής χορήγησης, ο συνδυασμός λοραταδίνης/θεικής ψευδοεφεδρίνης παρουσίασε χαμηλό επίπεδο τοξικότητας. Ο συνδυασμός δεν ήταν τοξικότερος των επιμέρους συστατικών και οι αναφερθείσες ενέργειες αφορούσαν γενικά την ψευδοεφεδρίνη.

Σε μελέτες αναπαραγωγικής τοξικότητας της λοραταδίνης, δεν παρατηρήθηκε τερατογόνος δράση. Ωστόσο, παρατηρήθηκε παρατεταμένος τοκετός και μειωμένη επιβίωση των γεννημάτων σε επίμυες σε επίπεδα στο πλάσμα (AUC) 10 φορές υψηλότερα από εκείνα που επιτυγχάνονται με τις κλινικές δόσεις.

Σε μελέτες αναπαραγωγικής τοξικότητας, ο συνδυασμός λοραταδίνης/ψευδοεφεδρίνης δεν ήταν τερατογόνος χορηγούμενος από του στόματος σε επίμυες σε δόσεις ως 150 mg/kg/ημέρα (30 φορές η συνιστώμενη κλινική δόση) και σε κουνέλια σε δόσεις ως 120 mg/kg/ημέρα (24 φορές η συνιστώμενη κλινική δόση).

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

[Να συμπληρωθεί σε κάθε χώρα]

6.2 Ασυμβατότητες

[Να συμπληρωθεί σε κάθε χώρα]

6.3 Διάρκεια ζωής

[Να συμπληρωθεί σε κάθε χώρα]

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

[Να συμπληρωθεί σε κάθε χώρα]

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

[Βλέπε Παράρτημα I – Να συμπληρωθεί σε κάθε χώρα]

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

[Βλέπε Παράρτημα I –Να συμπληρωθεί σε κάθε χώρα]

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

[Να συμπληρωθεί σε κάθε χώρα]

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

[Να συμπληρωθεί σε κάθε χώρα]

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

[Να συμπληρωθεί σε κάθε χώρα]