

BILAG I

LISTE OVER LÆGEMIDLERNES NAVNE, INDEHAVERNE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSERNE, STYRKER, LÆGEMIDDELFORMER, INDGIVELSESVÆJ, EMBALLAGE OG PAKNINGSSTØRRELSER I MEDLEMSSTATERNE

Medlemsstat	Indehaver af markedsføringstilladelse	Lægemidlets navn	Styrke	Lægemiddelform	Indgivelsesvej	Emballage	Pakningsstørrelse
AU	Aesca chem.pharm. Fabrik GmbH., Badner Straße 23, A-2514 Traiskirchen, Østrig	Clarínase - Manteldragees	5 mg loratadine +120 mg pseudoephedrine	Overtrukket tablet	Oral anvendelse	Blister	10
AU	Aesca chem.pharm. Fabrik GmbH., Badner Straße 23, A-2514 Traiskirchen, Østrig	Clarínase retard Dragees	10 mg loratadine + 240 mg pseudoephedrine	Overtrukket tablet	Oral anvendelse	Blister	10
BE	Schering Plough N.V. Rue de Stalle 73 B-1180 Brussels Belgien	Clarínase 120/5 (Repetabs)	5 mg loratadine (+ Pseudo- ephedrine sulfate 120 mg)	Depottablet	Oral anvendelse	Blister	14 10, 14, 20, 28, 30, 50, 100 – for export
BE	Schering Plough N.V. Rue de Stalle 73 B-1180 Brussels Belgien	Clarínase 240/10 once daily	10 mg loratadine (+ Pseudo- ephedrine sulfate 240 mg)	Depottablet	Oral anvendelse	Blister	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)	Depottablet	Oral anvendelse	Blister	10, 14, 4, 10, 20, 28, 30, 50, 100 – for export

Medlemsstat	Indehaver af markedsføringstilladelse	Lægemidlets navn	Styrke	Lægemiddelform	Indgivelsesvej	Emballage	Pakningsstørrelse
FI	Schering-Plough Europe, 73, Rue De Stalle, B-1180 Brussels, Belgien	Clarínase	10 mg loratadine/ 240 mg pseudoeph- edrine	Depottablet	Oral anvendelse	Blister	1, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 100
FR	Schering Plough 92, rue Baudin F-92307 Levallois Perret Cedex, Frankrig	CLARINASE	10 mg loratadine + 240 mg pseudo- ephedrine sulphate	Depottablet	Oral anvendelse	Blister (PVC/Alu)	1, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 100
FR	Schering Plough 92, rue Baudin F-92307 Levallois Perret Cedex, Frankrig	CLARINASE REPETABS	5 mg loratadine + 120 mg pseudoephedri ne	Tablet med modificeret udløsning	Oral anvendelse	Blister (PVC/Alu)	10, 14, 20
FR	Schering Plough 92, rue Baudin F-92307 Levallois Perret Cedex, Frankrig	LORATADIN E/SULFATE de PSEUDOEPH EDRINE	5 mg loratadine + 120 mg pseudoephedri ne	Tablet med modificeret udløsning	Oral anvendelse	Blister (PVC/Alu)	10, 14, 20
GR	Schering Plough A.Φ.B.E.E. 63 Agiou Dimitriou GR-17456 Alimos Grækenland	Clarityne D	5 + 120 mg pseudoe- pinephri- nesulphate	Tablet med modificeret udløsning	Oral anvendelse	Blister	14
GR	Schering Plough A.Φ.B.E.E. 63 Agiou Dimitriou GR-17456 Alimos Grækenland	Clarityne-D	10 + 240 mg pseudo- epinephrine sulphate	Depottablet	Oral anvendelse	Blister	7, 14
IC	Schering-Plough Europe, Rue de Stalle, B-1180 Brussels	Clarínase	10 mg loratadine + 240 mg	Depottablet	Oral anvendelse	Blister	10

Medlemsstat	Indehaver af markedsføringstilladelse	Lægemidlets navn	Styrke	Lægemiddelform	Indgivelsesvej	Emballage	Pakningsstørrelse
	Belgien		pseudoephedrine				
IT	Italfarmaco SPA Via Dei Lavoratori, 54 I-20092 Cinisello Balsamo Milano Italien	Frinase	Loratadine 5 mg/pseudoephedrine sulph 120 mg	Modified-release Overtrukket tablet	Oral anvendelse	Blister	20
IT	Schering Plough SPA Via Ripamonti, 89 I-20141 Milano, Italien	Clarinase	Loratadine 5 mg/pseudoephedrine sulph 120 mg	Modified-release Overtrukket tablet	Oral anvendelse	Blister	20
IT	Schering Plough SPA Via Ripamonti, 89 I-20141 Milano, Italien	Narinex	Loratadine 10 mg/pseudoephedrine sulph 240 mg	Depottablet	Oral anvendelse	Blister (ACLAR/PE/PVC)	100
IT	Schering Plough SPA Via Ripamonti, 89 I-20141 Milano, Italien	Narinex	Loratadine 10 mg/pseudoephedrine sulph 240 mg	Depottablet	Oral anvendelse	Blister (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	Depottablet	Oral anvendelse	Blister	14
LU	SCHERING-PLOUGH s.a. 73, Rue de Stalle B-1180 Brussels, Belgien	Clarinase 240/10 once daily	10 mg + 240 mg pseudoephedrine	Depottablet	Oral anvendelse	Blister	7, 10, 20
PT	Schering-Plough Farma, Lda. Rua Agualva dos Açores 16 P-2735-557 Agualva- Cacém Portugal	Claridon	5 mg loratadine + 120 mg pseudoephedrine	Tablet med modificeret udløsning	Oral anvendelse	Blister	14, 20

Medlemsstat	Indehaver af markedsføringstilladelse	Lægemidlets navn	Styrke	Lægemiddelform	Indgivelsesvej	Emballage	Pakningsstørrelse
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	Depottablet	Oral anvendelse	Blister	7, 14
SP	Laboratorios Lesvi S.A. C/Argent 1. Pol. Ind. Can Pelegri ES-08755 Castellbisbal, Barcelona, Spanien	Rinociveran	Loratadine 10 mg/ pseudoephedri ne sulphate 240 mg	Depottablet	Oral anvendelse	Blister (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	Tablet med modificeret udløsning	Oral anvendelse	Blister	20
SP	Schering-Plough S.A. Km 36 Carret Nacional 1 ES-28750 San Agustin de Guadalix Madrid, Spanien	Narine Retard	Loratadina 10 mg/ pseudoephedri ne 240 mg	Depottablet	Oral anvendelse	Blister	10

BILAG II

FAGLIGE KONKLUSIONER OG BEGRUNDELSER FOR ÆNDRINGEN AF PRODUKTRESUMEERNE FREMLAGT AF EMEA

FAGLIGE KONKLUSIONER

SAMLET RESUMÉ AF DEN FAGLIGE VURDERING AF LÆGEMIDLER INDEHOLDENDE LORATADIN OG PSEUDOEPHEDRIN (se bilag I)

Loratadin er en antihistaminforbindelse tilhørende gruppen af H-1-antagonister og har i mange medlemsstater været på markedet i mindst 10 år. Pseudoephedrin er et middel mod kongestion i næsen, som indirekte udøver sin sympatomimetiske virkning via frigivelse af adrenerge mediatorer fra postganglie nerveender. Kombinationen af loratadin og pseudoephedrin findes på markedet som en 5 mg loratadin/120 mg pseudoephedrin- eller 10 mg loratadin/240 mg pseudoephedrin-kombination.

I begyndelsen af 1999 blev man i det svenske Läkemedelsverket (MPA) gjort opmærksom på oplysninger fra Medicinska födelseregistret (SMBR), som tydede på, at anvendelse af loratadin i første trimester af graviditeten kunne være forbundet med øget risiko for hypospadi hos nyfødte drenge. Databasen bestod af 1 020 nyfødte, hvis mødre angav at have brugt loratadin før den første graviditetskonsultation. Nærmere vurdering fra en præklinisk synsvinkel og af de kliniske tilfælde ledte til den konklusion, at der kan have været tale om et tilfældigt fund. Endvidere tydede data fra en præklinisk undersøgelse ikke på, at loratadin har antiandrogen virkning, som kunne være en mulig mekanisme.

I en analyse fra november 2001 syntes det foregående signal at blive bekræftet. Ud af 2 780 eksponerede graviditeter var der i alt 15 tilfælde af hypospadi mod en forventet forekomst på 6-7 tilfælde. Läkemedelsverket konkluderede på grundlag af disse oplysninger, at det ikke kan udelukkes, at brug af loratadin i første trimester kan være forbundet med øget risiko for hypospadi.

Den 25. april 2002 indbragte Sverige en sag for EMEA i henhold til artikel 31 i direktiv 2001/83/EF, med senere ændringer. På grundlag af oplysninger fra Medicinska födelseregistret, som ikke kunne udelukke, at brug af loratadin i første trimester kan være forbundet med øget risiko for hypospadi, fandt Sverige, at det ville være i Fællesskabets interesse at revurdere hele benefit/risk-forholdet for loratadin, og anmodede CPMP om at afgive en udtalelse om, hvorvidt ansøgninger og markedsføringstilladelser for lægemidler indeholdende loratadin skulle udstedes, opretholdes, ændres, suspenderes eller inddrages.

VIRKNING

CPMP drøftede virkningen af produkterne på grundlag af evalueringsrapporterne fra rapportøren/medrapportøren og de af ansøgerne/indehaverne af markedsføringstilladelserne forelagte oplysninger.

CPMP fandt, at det var påvist, at loratadin i væsentlig grad begrænsede symptomerne på sæsonbetonet allergisk rhinitis (SAR), når disse var ledsaget af nasal kongestion. Virkningen blev vurderet på grundlag af nedsættelsen af de samlede symptomer på rhinitis og symptomerne på tilstopning af næsen. Kombinationen af loratadin og pseudoephedrin var mere effektiv end loratadin alene til at forbedre næsetilstoppehed, mere effektiv end pseudoephedrin alene til at begrænse de samlede symptomscorer og væsentlig mere effektiv end placebo til at begrænse SAR-symptomscorerne.

CPMP betvivlede indikationen helårs allergisk rhinitis (PAR). Selv om patofysiologien kan være den samme som for SAR, lider patienter, som lider af PAR, hele året, hvilket indebærer en mere kronisk brug af kombinationen af loratadin og pseudoephedrin. Endvidere foreligger der ingen oplysninger om længden af den periode, der skal gå mellem de behandlingsforløb, som er nødvendige for at sikre, at gentagelsen af behandlingen er styret af symptomer på kongestion og ikke hænger sammen med et eventuelt afhængighedsfænomen. Efter CPMP's spørgsmål vedrørende den hensigtsmæssig brug af kombinationsproduktet i lyset af sikkerhedsprofilen for pseudoephedrin medtog ansøgerne/indehaverne af markedsføringstilladelserne ikke længere indikationen helårs allergisk rhinitis i deres forslag til produktresumé (SPC), som blev fremsendt sammen med deres besvarelser.

CPMP betvivlede, at kombinationen af loratadin og pseudoephedrin kunne anvendes til børn under 15 år. Der havde været inddraget børn mellem 12 og 15 år i de kliniske undersøgelser, hvor

kombinationens sikkerhed og virkning blev vurderet. Da virkning og sikkerhed for børn under 12 år ikke er blevet undersøgt, bør der derfor findes en sætning herom i afsnit 4.2 i produktresuméet.

På grundlag af de foreliggende oplysninger konkluderede CPMP, at kombinationen loratadin og pseudoephedrin er effektiv til symptomatisk behandling af sæsonbetinget allergisk rhinitis, når denne ledsages af nasal kongestion.

SIKKERHED

Den samlede sikkerhedsprofil for lægemidler indeholdende loratadin blev gennemgået af CPMP. CPMP drøftede sikkerheden ved lægemidler indeholdende loratadin på grundlag af evalueringsrapporterne fra rapportøren/medrapportøren og de af ansøgerne/indehaverne af markedsføringstilladelseerne forelagte oplysninger.

Generelle sikkerhedsmæssige aspekter

CPMP gennemgik de foreliggende oplysninger, der omfattede samlede resuméer af kliniske undersøgelser og data fra overvågningen efter markedsføringen.

De oftest indberettede bivirkninger af loratadin med hyppigere optræden end med placebo var døsighed, hovedpine, appetitøgning og søvnløshed. Andre reaktioner, der i overvågningsperioden efter markedsføring indberettedes meget sjældent, var: anafylaksi, svimmelhed, takykardi, palpitationer, kvalme, mundtørhed, gastritis, leverfunktionspåvirkning, udslæt, alopeci og træthed. For loratadin- og pseudoephedrin-kombinationsprodukter kan bivirkningsprofilen sammenlignes med bivirkningsprofilen for loratadin alene, bortset fra bivirkninger som søvnløshed, mundtørhed, svimmelhed og nervøsitet, som ofte eller meget ofte indberettes, og som sandsynligvis skyldes pseudoephedrin-komponenten.

CPMP betvivlede, at det var sikkert at bruge kombinationen i mere end 5 dage. De kliniske undersøgelser blev gennemført over 14 dage og den samlede hyppighed af hermed forbundne bivirkninger, som blev indberettet i løbet af de første 5 dage, var mærkbart større end dem, der blev indberettet efter 5 dage. CPMP konkluderede, at der i afsnit 4.2 i produktresuméet burde være en angivelse af, at behandlingens varighed bør holdes på så kort et tidsrum som muligt og ikke bør fortsætte efter, at symptomerne er forsvundet. Det burde også anføres, at det er tilrådeligt at begrænse behandlingen til ca. 10 dage, da effekten af pseudoephedrin formindskes med tiden.

Benefit/risk-forholdet for systemisk behandling med kombinationen af loratadin og pseudoephedrin versus behandling med loratadin og en topisk anvendelse af pseudoephedrin blev drøftet. CPMP var af den opfattelse, at topisk anvendelse af pseudoephedrin også er forbundet med bivirkninger såsom tachyphylaksi, rebound-kongestion og rhinitis medicamentosa, som kan begrænse brugen af topiske lægemidler.

CPMP rejste spørgsmålet om risikoen for kramper induceret af vasokonstriktorer. Der blev medtaget en advarsel i afsnit 4.4 med en krydshenvisning til afsnit 4.9 med angivelse af, at der gennem sympatomimetiske aminer kan opstå stimulering af centralnervesystemet med kramper eller kardiovaskulært kollaps med ledsagende hypotension, og at disse virkninger sandsynligvis vil forekomme oftere hos børn, ældre eller i tilfælde af overdosis.

CPMP behandlede problemerne med hensyn til sikkerhed og hensigtsmæssig anvendelse af kombinationen af loratadin og pseudoephedrin i lyset af den kendte farmakodynamiske effekt af pseudoephedrin på hjertet samt problemet med hensyn til pseudoephedrin i forbindelse med afhængighed og misbrug. Der mangler data til dokumentation herfor ved normal forskriftsmæssig brug på baggrund af det, der kræves i artikel 116 i direktiv 2001/83/EF, med senere ændringer, og CPMP besluttede at indføre passende advarsler og forholdsregler i produktresuméet. Dette omfattede en begrænsning af indikationen til sæsonbetinget rhinitis for at begrænse behandlingens varighed.

Hypospadi

De til dato udførte undersøgelser

Medicinska födelseregistret

I Sverige registreres brug af lægemidler ved den første graviditetskonsultation, der for mindst 90 % af de gravide finder sted inden uge 14 i graviditeten. Det registrerede lægemiddelforbrug i første trimester indføres i Medicinska födelseregistret, og oplysningerne sammenholdes derefter med oplysninger om resultatet af graviditeten. Medicinanvendelsen registreres således prospektivt i forhold til med graviditetsresultatet. Næsten alle fødsler (mindst 98 %) i Sverige bliver indberettet til Medicinska födelseregistret, dvs. ca. 90 000 årligt, og databasen omfatter over 500 000 graviditeter.

I en analyse af data fra Medicinska födelseregistret i november 2001 fandtes 15 tilfælde af hypospadi ud af 2 780 loratadin-eksponerede graviditeter. Den samlede forekomst af hypospadi, som kunne iagttages i Medicinska födelseregistret, er 2,1 ud af hver 1000 graviditeter (dreng og piger). Det tilsvarende tal for børn (dreng og piger) født af mødre, som angiver at have taget loratadin tidligt i graviditeten, var 5,4. Den samlede korrigerede odds ratio, stratificeret efter fødselsår, moderens alder og antal tidligere fødsler, var 2,3 [95 % SI 1,4-3,6]. Af de 15 tilfælde var sværhedsgraden registreret som let i 11 tilfælde, moderat i ét tilfælde og ikke angivet i tre tilfælde.

Hypospadi er en forholdsvis almindelig misdannelse. Den indberettede baggrundsincidens udviser stor variation, men CPMP fandt, at den samlede prævalens af hypospadi i Medicinska födelseregistret er inden for den indberettede baggrundsincidens på 0,5 til 3 pr. 1000 levendefødte.

CPMP fandt, at eventuelle bias, der er fundet i Medicinska födelseregistret, herunder misklassifikationer, ville give risikoestimatet en bias i retning mod 1 eller være uden indflydelse. Eventuel foreliggende misklassifikation må anses for at bidrage til signalets styrke. At en skævhed forårsaget af ikke-differentieret misklassifikation medfører undervurdering af den faktiske sammenhæng, er på linie med epidemiologisk teori og erfaringsgrundlag. At der skulle være en skævhed i den modsatte retning, f.eks. ved registreringen af medicinanvendelsen (resultatet af graviditeten kendes ikke på tidspunktet for graviditetskonsultationen) eller ved diagnosticeringen af hypospadi, er usandsynligt. CPMP fandt, at der i analyserne var blevet korrigeret for kendte samtidigt indvirkende faktorer (f.eks. antal tidligere fødsler, rygning, alder osv.).

Andre fødselsregistre, databaser og case-kontrolundersøgelser

Der blev forelagt oplysninger fra to andre fødselsregistre. Tilsammen angiver de erfaringerne med 318 kvinder, der har været eksponeret for loratadin i første trimester af graviditeten. Undersøgelsen fandt ingen indberetninger om hypospadi knyttet til brug af loratadin hos moderen, og ingen tegn på øget frekvens af alvorlige medfødte misdannelse hos børn af mødre eksponeret for loratadin i første trimester.

CPMP fandt, at de forelagte registeroplysninger peger i retning af at bekræfte, at loratadin ikke repræsenterer nogen væsentlig teratogen risiko. Skønt der ikke er påvist en sammenhæng mellem loratadin og hypospadi, kan man dog ikke deraf slutte, at loratadin ikke øger forekomsten af hypospadi, da antallet af graviditeter i registrene var for lille.

Graviditetsresultat hos kvinder, der har taget loratadin

CPMP behandlede de spontane indberetninger efter markedsføringen om anvendelsen af loratadin under graviditet. Der er indberettet ca. 250 tilfælde, hvor loratadin er anvendt under graviditeten. I disse indberetninger indgår de 15 tilfælde af hypospadi fra Medicinska födelseregistret samt 8 spontane indberetninger, der er modtaget efter indledning af artikel 31-proceduren for indbragte sager. På grundlag af disse indberetninger og under hensyn til den skønnede anvendelse af loratadin på verdensbasis konkluderede CPMP, at de spontane indberettede data ikke rejser betænkeligheder ved brug af loratadin under graviditet. Når der på den anden side tages hensyn til den forventede betydelige underrapportering, er disse data ikke robuste nok til, at det kan konkluderes, at brug af loratadin under graviditet er sikker.

Det samlede antal loratadin-eksponerede graviditeter på verdensbasis er ukendt, men er formodentlig stort. Hvis spontan indberetning giver pålidelige oplysninger, skulle man have forventet et antal

hypospadier på grundlag af den 'naturlige' baggrundsincidens. De fremlagte oplysninger viser derfor, at hypospadi ikke er blevet indberettet spontant som en lægemiddelbivirkning. De spontane indberetninger giver derfor kun en beskednen tryghed med hensyn til brug af loratadin under graviditet.

De foreliggende oplysninger i den medicinske litteratur tyder ikke på øget risiko for medfødte misdannelser ved anvendelse af loratadin. Ved søgning i den publicerede litteratur fandtes hverken indberetninger om tilfælde af hypospadi eller om medfødte misdannelser forbundet med loratadin. Der blev fundet tre undersøgelser, som sammenligner resultaterne af loratadin-eksponerede graviditeter med kontrolgrupper. Generelt var antallet af loratadin-eksponerede personer lille (47 til 93 personer), undersøgelseernes udformning var forskellig (prospektiv hhv. retrospektiv), og oplysningerne om undersøgelsen var begrænsede.

CPMP konkluderede, at de tre anførte undersøgelser ikke tyder på øget risiko for medfødte misdannelser ved anvendelse af loratadin. Disse undersøgelser omfatter imidlertid tilsammen mindre end 200 kvinder eksponeret for loratadin.

Prækliniske undersøgelser

Udvikling af genitalia externa masculina og vigtigheden af androgener

CPMP konkluderede, at antiandrogen aktivitet er på nuværende tidspunkt den eneste kendte ikke-genetiske mekanisme for fremkaldelse af hypospadi. Alligevel findes der eksempler på, at der hos mennesker er påvist sammenhæng mellem hypospadi og anvendelse af lægemidler, f.eks. insuliner og valproesyre. I disse tilfælde er de mulige mekanismer ikke fastlagt, men er antagelig ikke direkte knyttet til antiandrogen aktivitet.

Desuden fandt CPMP, at der hverken i litteraturen eller i andre kilder var dokumentation for, at hypospadi, der er induceret via den kendte mekanisme, kan optræde uden tegn på andre hormonrelaterede virkninger, dvs. antiandrogen virkning.

Antiandrogene endepunkter i loratadin-undersøgelser

CPMP vurderede en række parametre, der er relevante for antiandrogen potentiale, herunder hypospadi, i undersøgelser af reproduktiv toksicitet af loratadin. En af disse undersøgelser var specielt tilrettelagt med henblik på at vurdere den mulige antiandrogene virkning af loratadin på rotters afkom af hankøn. CPMP fandt, at resultaterne af undersøgelsen viste, at loratadin ikke fremkalder ændringer af udviklingen af tractus genitalis, herunder hypospadi, i F₁-generationen hos rotter eksponeret gennem hele organogenesen og i den tidlige postnatale udvikling (indtil dag 4 post partum). CPMP konkluderede, at der ikke var tegn på antiandrogen påvirkning af de undersøgte endepunkter.

SAMLET KONKLUSION VEDRØRENDE BENEFIT/RISK-FORHOLDET

CPMP konkluderede, at de foreliggende data om loratadin ikke tyder på, at stoffet har hverken genotoksisk eller antiandrogen potentiale.

CPMP konkluderede, at Medicinska födelserregistret giver et robust signal om, at eksponering for loratadin under graviditeten øger risikoen for hypospadi. Signalet opstået kan ikke med rimelighed forklares med de bias-faktorer, der er blevet identificeret i Medicinska födelserregistret, herunder misklassifikationer. De prækliniske data taler mod en egentlig lægemiddelbetinget virkning. De foreliggende oplysninger giver derfor hverken grundlag for at bekræfte eller udelukke en kausal sammenhæng. Som sikkerhedsforanstaltning anbefalede CPMP, at produktresuméet for lægemidler indeholdende loratadin skulle ændres, så det indeholdt en angivelse af, at det ikke anbefales at anvende loratadin under graviditet. Fordi pseudoephedrin formindsker blodgennemstrømningen i moderens uterus, er kombinationen af loratadin og pseudoephedrin kontraindiceret under graviditet.

CPMP konkluderede, at signalet burde undersøges yderligere.

CPMP behandlede problemerne med hensyn til sikkerhed og hensigtsmæssig anvendelse af kombinationen af loratadin og pseudoephedrin i lyset af den kendte farmakodynamiske effekt af pseudoephedrin på hjertet samt problemet med hensyn til pseudoephedrin i forbindelse med afhængighed og misbrug. Der mangler data til dokumentation herfor ved normal forskriftsmæssig brug

på baggrund af det, der kræves i artikel 116 i direktiv 2001/83/EF, med senere ændringer, og CPMP besluttede at indføre passende advarsler og forholdsregler i produktresuméet. Dette omfattede en begrænsning af indikationen til sæsonbetinget rhinitis for at begrænse behandlingens varighed.

Udvalget var af den opfattelse, at lægemidler indeholdende en kombination af loratadin og pseudoephedrin er effektive til lindring af symptomer forbundet med sæsonbetinget allergisk rhinitis ledsaget af nasal kongestion.

CPMP fandt derfor, at benefit/risk-forholdet for lægemidler indeholdende en kombination af loratadin og pseudoephedrin forbliver uændret for indikationen "symptomatisk behandling af sæsonbetinget allergisk rhinitis, når denne ledsages af nasal kongestion", og anbefalede opretholdelse af markedsføringstilladelseerne i overensstemmelse med produktresuméet i bilag III til CPMP's udtalelse med vægt på følgende:

Afsnit 4.6. Graviditet og amning

"Loratadin var ikke teratogen i dyreundersøgelser. Det er ikke påvist, at det er sikkert at anvende {SÆRNAVN} under graviditet. Brugen af pseudoephedrin formindsker blodgennemstrømningen i moderens uterus. Brugen af {SÆRNAVN} er kontraindiceret under graviditet."

BGRUNDELSER FOR ÆNDRING AF PRODUKTRESUMEERNE

Ud fra følgende betragtninger:

- Udvalget behandlede sagen, der er indbragt i henhold til artikel 31 i Rådets direktiv 2001/83/EF, med senere ændringer, for lægemidler indeholdende loratadin.
- Udvalget konkluderede, at Medicinska födelserregistret giver et robust signal om, at eksponering for loratadin under graviditeten øger risikoen for hypospadi. De foreliggende oplysninger giver hverken grundlag for at bekræfte eller udelukke en kausal sammenhæng. Som sikkerhedsforanstaltning anbefalede CPMP, at produktresuméet for lægemidler indeholdende loratadin skulle ændres, så det indeholdt en angivelse af, at det ikke anbefales at anvende loratadin under graviditet. Endvidere konkluderede udvalget, at kombinationen af loratadin og pseudoephedrin er kontraindiceret under graviditet, fordi pseudoephedrin formindsker blodgennemstrømningen i moderens uterus.
- Udvalget konkluderede, at signalet burde undersøges yderligere.
- CPMP behandlede problemerne med hensyn til sikkerhed og hensigtsmæssig anvendelse af kombinationen af loratadin og pseudoephedrin i lyset af den kendte farmakodynamiske effekt af pseudoephedrin på hjertet samt problemet med hensyn til pseudoephedrin i forbindelse med afhængighed og misbrug. Der mangler data til dokumentation herfor ved normal forskriftsmæssig brug på baggrund af det, der kræves i artikel 116 i direktiv 2001/83/EF, med senere ændringer, og CPMP besluttede at indføre passende advarsler og forholdsregler i produktresuméet. Dette omfattede en begrænsning af indikationen til sæsonbetinget rhinitis for at begrænse behandlingens varighed.
- Udvalget var af den opfattelse, at lægemidler indeholdende en kombination af loratadin og pseudoephedrin er effektive til lindring af symptomer forbundet med sæsonbetinget allergisk rhinitis ledsaget af nasal kongestion.
- Udvalget var følgelig af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for lægemidler indeholdende en kombination af loratadin og pseudoephedrin forbliver uændret til lindring af symptomer forbundet med sæsonbetinget allergisk rhinitis ledsaget af nasal congestion.

anbefalede CPMP derfor opretholdelse af markedsføringstilladelseerne for lægemidler indeholdende en kombination af loratadin og pseudoephedrin, som er anført i bilag I som ændret i overensstemmelse med produktresuméet i bilag III.

BILAG III

PRODUKTRESUME

Bemærk: Dette er det SPC, der var bilag til Europa-Kommissionens beslutning vedrørende denne artikel 31 arbitrerings sag vedrørende lægemidler indeholdende Loratadin og Pseudoephedrin. Teksterne var gyldige på det tidspunkt.

Efter Europa-Kommissionens beslutning vil denne text blive opdateret om nødvendigt af myndighederne i medlemsstaterne. Denne tekst repræsenterer derfor ikke nødvendigvis de gældende tekster.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

{SÆRNAVN} 5 mg/120 mg {lægemiddelform}
{SÆRNAVN} 10 mg/240 mg {lægemiddelform}

[Se bilag I – Udfyldes nationalt]

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

<Hver {lægemiddelform} indeholder 5 mg loratadin og 120 mg pseudoephedrinsulfat.>
<Hver {lægemiddelform} indeholder 10 mg loratadin og 240 mg pseudoephedrinsulfat.>

[Se bilag I – Udfyldes nationalt]

Hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

<Overtrukket tablet>
<Tabletter med modificeret udløsning>
<Depottabletter>

<Visuel beskrivelse af produktet udfyldes nationalt>

[Se bilag I – Udfyldes nationalt]

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

{SÆRNAVN} {lægemiddelform} er indiceret til symptomatisk behandling af sæsonbetinget allergisk rhinitis med samtidig nasal kongestion.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Voksne og børn på 12 år eller derover:

<[For produkter indeholdende 10 mg/240 mg]

En {SÆRNAVN} {lægemiddelform} en gang daglig med et glas vand. {Lægemiddelform} skal sluges hel (uden at knuse, brække eller tygge den). {Lægemiddelform} kan tages uafhængigt af måltider.>

<[For produkter indeholdende 5 mg/120 mg]

En {SÆRNAVN} {lægemiddelform} to gange daglig med et glas vand. {Lægemiddelform} skal sluges hel (uden at knuse, brække eller tygge den). {Lægemiddelform} kan tages uafhængigt af måltider.>

Må ikke administreres til børn under 12 år, da sikkerhed og effekt endnu ikke er dokumenteret for denne population.

Behandlingsvarigheden bør holdes så kort som mulig og bør ikke fortsættes efter symptomerne er forsvundet. Det er anbefalelsesværdigt at begrænse behandlingen til omkring 10 dage, da aktiviteten af pseudoephedrin aftager med tiden ved kronisk administration. Efter bedring af den kongestive tilstand af slimhinden i de øvre luftveje, kan behandling om nødvendigt vedligeholdes med et antihistamin alene.

Kombinationsproduktet bør ikke administreres til patienter over 60 år eller til patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion (se pkt. 4.4).

4.3 Kontraindikationer

{SÆRNAVN} {lægemiddelform} er kontraindiceret hos patienter der har vist overfølsomhed eller ideosynkrasi over for et af indholdsstofferne, et eller flere af hjælpestofferne eller overfor adrenerge stoffer.

Da {SÆRNAVN} indeholder pseudoephedrin er det ligeledes kontraindiceret hos patienter der er i behandling med monoaminoxidase (MAO) hæmmere eller ved seponering hermed indenfor de seneste 2 uger, og hos patienter med:

- snævervinkel glaucom,
- urinretention,
- kardiovaskulære sygdomme som iskæmisk hjertesygdom, tachycardi og alvorlig hypertension,
- hyperthyreose,
- anamnese indeholdende hjerneblødning eller med risikofaktorer, der kan øge risikoen for hjerneblødning på grund af den alfa-mimetiske aktivitet af vasokonstriktorer, i kombination med vasokonstriktorer som bromocriptin, pergolid, lisurid, cabergolin, ergotamin, dihydroergotamin eller andre dekonstanter anvendt som nasale dekonstanter, enten administreret oralt eller nasalt (phenylpropanolamin, phenylephrin, ephedrin...).

<[Indsættes/slettes nationalt efter behov]

Patienter, der har haft besvær med at synke tabletter eller som har kendt øvre gastrointestinal forsnævring eller abnorm spiserørsperistaltik, må ikke anvende dette produkt.>

{SÆRNAVN} {lægemiddelform} må ikke anvendes under graviditet (se pkt. 4.6).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Overskrid ikke den rekommanderede dosis eller behandlingsvarigheden (se pkt. 4.2).

Patienter på 60 år eller derover har større sandsynlighed for at opleve bivirkninger ved sympatomimetiske lægemidler. Sikkerhed og effekt af kombinationen er ikke undersøgt i denne population og der er ikke tilstrækkelig dokumentation til at give passende dosis rekommandationer. Kombinationsproduktet bør ikke anvendes af patienter over 60 år.

Nedsat nyre- eller leverfunktion: Sikkerhed og effekt af kombinationen er ikke blevet undersøgt hos patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion, og der er ikke tilstrækkelig dokumentation til at give passende dosis rekommandationer. Kombinationsproduktet bør ikke anvendes af patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion.

Patienter bør informeres om at behandlingen bør afbrydes i tilfælde af hypertension, tachycardi, palpitationer eller hjertearytmier, kvalme eller andre neurologiske tegn (så som hovedpine eller forværret hovedpine).

Stimulation af centralnervesystemet med kramper eller kardiovaskulær kollaps med deraf følgende hypotension kan forårsages af sympatomimetiske aminer. Disse virkninger kan være mere sandsynlige hos børn, ældre eller i tilfælde af overdosis (se pkt. 4.9).

Forsigtighed tilrådes hos digitalispatienter, patienter med hjertearytmier, hypertension, myokardieinfarkt i anamnesen, diabetes mellitus, blærehalsobstruktion eller bronkospasme i anamnesen.

Anvend med forsigtighed til patienter med glaucom, stenoserende mavesår, pyloroduodenal obstruktion, prostatahypertrofi, obstruktion af urinblærehalsen, hjertekarsygdomme og øget intraokulært tryk.

Forsigtighed tilrådes ligeledes hos patienter, der samtidig anvender andre sympatomimetika, herunder dekonstanter, anoreksika eller amfetaminlignende psykostimulantia, antihypertensiva, tricycliske antidepressiva og andre antihistaminer.

Forsigtighed tilrådes hos migræne patienter, der behandles med ergot alkaloid vasokonstriktorer.

Som med andre CNS - stimulerende midler er der risiko for misbrug af pseudoephedrin. Øgede doser kan ultimativt medføre toksicitet. Vedvarende brug kan medføre toleranceudvikling og hermed øget risiko for overdosering. Depression kan følge en umiddelbar seponering.

Perioperativ akut hypertension kan forekomme hvis flygtige halogenerede anæstetika anvendes under behandling med indirekte sympatomimetiske midler. Derfor er det ønskeligt, hvis der er planlagt operation, at seponere behandlingen 24 timer før anæstesi.

Atleter bør informeres om, at behandling med pseudoephedrin kan give en positiv dopingtest.

Administration af {SÆRNAVN} bør afbrydes mindst 48 timer før hudprøvetest, da antihistaminer kan forhindre eller reducere ellers positive resultater på hudreaktionsindexet.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Administreret samtidig med alkohol har loratadin ingen potenserende effekt, målt ved psychomotoriske udførelsesstudier.

På grund af det brede terapeutiske index for loratadin forventes ingen klinisk relevante interaktioner, og ingen blev observeret i de udførte kliniske studier (se pkt. 5.2).

Samtidig anvendelse af monoaminoxidase hæmmere og sympatomimetika kan medføre alvorlige hypertensionsreaktioner.

Sympatomimetika reducerer den antihypertensive effekt af α -methyldopa, mecamlamin, reserpin, veratrumalkaloïder og guanethidin.

De følgende kombinationer rekommanderes ikke:
Bromocriptin, cabergolin, lisurid, pergolid: risiko for vasokonstriktion og øget blodtryk.

Dihydroergotamin, ergotamin, methylelrgometrin, (dopaminerge vasokonstriktorer): risiko for vasokonstriktion og øget blodtryk.

Linezolid: risiko for vasokonstriktion og øget blodtryk.

Andre vasokonstriktorer anvendt oralt eller nasalt som nasale dekonjestanter, (phenylpropanolamin, phenylephrin, ephedrin...): risiko for vasokonstriktion.

Antacida øger absorptionen af pseudoephedrinsulfat, kaolin reducerer den.

4.6 Graviditet og amning

Loratadin var ikke teratogent i dyreforsøg. Sikker anvendelse af {SÆRNAVN} under graviditet er ikke fastslået. Anvendelse af pseudoephedrin mindsker blodgennemstrømningen i moderens livmoder. Anvendelse af {SÆRNAVN} er kontraindiceret under graviditet.

{SÆRNAVN} udskilles i modermælken, hvorfor anvendelse af {SÆRNAVN} ikke anbefales til ammende mødre.

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

I kliniske studier, der bedømte evnen til at køre, opstod ingen forringelse hos patienter, der indtog loratadin. Alligevel oplever nogle personer meget sjældent søvnighed, hvilket kan influere på deres evne til at køre eller betjene maskiner.

Det forventes ikke, at pseudoephedrinsulfat forringer psychomotorisk udførelse.

4.8 Bivirkninger

<[For produkter indeholdende 10 mg/240 mg]

Bivirkninger rapporteret under kliniske studier hyppigere end for placebo for 10 mg/240 mg {lægemiddelform} meget almindelig (>1/10); almindelig (>1/100, <1/10); usædvanlig (>1/1000, <1/100); sjælden (>1/10000, <1/1000); meget sjælden (<1/10000)	
Psykiske lidelser Almindelig:	Anorexi, nervøsitet, søvnighed, søvnløshed
Sygdomme i nervesystemet (perifere og centrale) Almindelig:	Svimmelhed, hyperkinesi
Sygdomme i det autonome nervesystem Almindelig:	Mundtørhed
Hjertesygdomme Usædvanlig:	Tachycardi, palpitation
Sygdomme i åndedrætsorganer, brysthule og mediastinum Usædvanlig:	Rhinitis, epistaxis
Gastrointestinale sygdomme Usædvanlig:	Obstipation, kvalme
Kroppen som helhed – Almene lidelser Almindelig:	Træthed

>

<[For produkter indeholdende 5 mg/120 mg]

Bivirkninger rapporteret under kliniske studier hyppigere end for placebo for 5 mg/120 mg {lægemiddelform} meget almindelig (>1/10); almindelig (>1/100, <1/10); usædvanlig (>1/1000, <1/100); sjælden (>1/10000, <1/1000); meget sjælden (<1/10000)	
Stofskiftesygdomme og ernæringsbetingede sygdomme Almindelig:	Tørst
Psykiske lidelser Almindelig: Meget almindelig:	Nervøsitet, søvnighed, depression, opstemthed, anorexi Søvnløshed
Sygdomme i nervesystemet (perifere og centrale) Usædvanlig: Almindelig:	Forvirring, tremor Svimmelhed
Sygdomme i det autonome nervesystem Usædvanlig: Almindelig:	Øget svedtendens, hestedigning, smagsforstyrrelser Mundtørhed
Øjensygdomme Usædvanlig:	Unormal tåreflåd
Sygdomme i det ydre og det indre øre Usædvanlig:	Tinnitus
Hjertesygdomme Usædvanlig: Almindelig:	Palpitation Tachycardi
Sygdomme i åndedrætsorganer, brysthule og mediastinum Usædvanlig: Almindelig:	Epistaxis Pharyngitis, rhinitis,
Gastrointestinale sygdomme Almindelig:	Obstipation, kvalme
Sygdomme i nyre og urinveje Usædvanlig:	Urineringsfrekvens og forstyrrelser

Sygdomme i hud og subkutane væv Usædvanlig:	Pruritus
Kroppen som helhed – Almene lidelser Almindelig:	Hovedpine, træthed

>

Andre bivirkninger rapporteret meget sjældent efter markedsføring er opstillet i den følgende tabel.

Forstyrrelser i immunsystemet	Anafylaksi
Sygdomme i nervesystemet	Vertigo
Karsygdomme	Hypertension
Sygdomme i åndedrætsorganer, brysthule og mediastinum	Hoste, bronkospasmer
Sygdomme i lever og galdeveje	Abnorm leverfunktion
Sygdomme i nyre og urinveje	Urinretention
Sygdomme i hud og subkutane væv	Alopecia

Andre bivirkninger, der kun blev rapporteret for loratadin i kliniske studier og efter markedsføring, omfatter øget appetit, udslæt og gastritis.

4.9 Overdosering

Symptomer på overdosering har for det meste sympatomimetisk karakter undtagen let sedation, som kan forårsages af loratadin i doser, der er mange gange højere end den rekommanderede dosis. Symptomer kan variere fra CNS-depression (sedation, apnoea, nedsat mental årvågenhed, cyanose, koma, kardiovaskulær kollaps) til CNS-stimulation (søvnløshed, hallucination, rysten, kramper) med muligt fatalt udfald. Andre symptomer kan være: hovedpine, nervøsitet, vandladningsbesvær, muskelsvaghed og anspændte muskler, eufori, opstemthed, tachycardi, palpitationer, tørst, perspiration, kvalme, opkastning, prekordiale smerter, svimmelhed, tinnitus, ataxi, sløret syn og hypertension eller hypotension. CNS-stimulation er særlig sandsynlig hos børn, ligesom atropinlignende symptomer (mundtørhed, fikserede og dilaterede pupiller, rødme, hyperthermia og gastrointestinale symptomer).

Behandling: Ved overdosering påbegyndes symptomatisk og støttende behandling straks og fortsættes så længe som nødvendigt. Adsorption af tilbageblevne aktive substanser fra maven kan forsøges ved administration af aktivt kul opslemmet i vand. Udfør maveskylning med fysiologisk saltvandsopløsning, især hos børn. Almindeligt vand kan anvendes til voksne. Fjern så meget som muligt af den administrerede mængde før næste indgift. Loratadin elimineres ikke ved hæmodialyse og det vides ikke, om loratadin elimineres ved peritonealdialyse. Efter akut behandling, fortsæt da med medicinsk kontrol af patienten.

Behandlingen af overdosering med pseudoephedrin er symptomatisk og støttende. Stimulanter (analeptika) må ikke anvendes. Hypertension kan kontrolleres med alfa-blokkere og tachycardi med en beta-blokker. Kortvirkende barbiturater, diazepam eller paraldehyd kan gives for at kontrollere krampeanfald. Hyperpyreksi, specielt hos børn, kan kræve behandling som afvaskninger med lunkent vand eller køletæpper. Apnø behandles med assisteret ventilation.

5 FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: antihistaminer – H₁ antagonist, ATC kode: R06A X13.
Farmakoterapeutisk klassifikation: Nasale dekonjestanter til systemisk anvendelse, ATC kode R01BA52.

De farmakodynamiske egenskaber af {SÆRNAVN} er direkte relateret til komponenterne.

Loratadin er et tricyklisk antihistamin med selektiv perifer H₁-receptoraktivitet. Loratadin har ingen signifikant H₂-receptor aktivitet. Det hæmmer ikke norepinephrinoptagelse og har sædvanligvis ingen indflydelse på den kardiovaskulære funktion eller på hjertets pacemakeraktivitet.

Loratadin har ingen klinisk signifikante sedative eller anticholinerge egenskaber i størstedelen af populationen og under anvendelse af den rekommanderede dosis.

Ved langvarig behandling var der ingen klinisk signifikante ændringer i vitale funktioner laboratorieværdier, fysiske parametre eller elektrokardiogrammer.

Pseudoephedrinsulfat (d-isoephedrinsulfat) er et sympatomimetika med mest α -mimetisk aktivitet sammenlignet med β -aktivitet. Pseudoephedrinsulfat giver en nasal dekonjestant effekt efter oral administration på grund af dets vasokonstriktive virkemåde. Det har indirekte sympatomimetisk effekt primært på grund af frigivelsen af adrenerge mediatorer fra de post-ganglione nerveender.

Oral administration af pseudoephedrin i den rekommanderede dosis kan give andre sympatomimetiske virkninger, såsom øget blodtryk, tachycardi eller manifestationer af stimulation af centralnervesystemet.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Loratadin: Efter oral administration, bliver loratadin hurtigt og godt absorberet og gennemgår en betydelig første-passage metabolisme, hovedsageligt af CYP3A4 og CYP2D6. Hovedmetabolitten – desloratadin (DL) er farmakologisk aktiv og ansvarlig for en stor del af den kliniske effekt. Loratadin og DL opnår maksimale plasmakoncentrationer (T_{max}) mellem henholdsvis 1-1,5 timer og 1,5-3,7 timer efter administration.

Stigning i plasmakoncentrationen af loratadin er rapporteret efter samtidig anvendelse af ketoconazol, erythromycin og cimetidin i kontrollerede studier, dog uden klinisk signifikante ændringer (inklusive elektrokardiogram).

Loratadin er i høj grad (97 %-99 %) og dets aktive metabolit i moderat grad (73 %-76 %) bundet til plasmaproteiner.

Hos raske personer er plasmahalveringstiden i distributionsfasen for loratadin og dets aktive metabolit henholdsvis omkring 1 og 2 timer. Gennemsnitshalveringstiden i eliminationsfasen er 8,4 timer (strækkende fra 3 til 20 timer) for loratadin og 28 timer (strækkende fra 8,8 til 92 timer) for dets aktive metabolit.

Cirka 40 % af dosis udskilles i urinen og 42 % i fæces over en 10 dages periode og det hovedsageligt i form af konjugerede metabolitter. Cirka 27 % af dosis elimineres i urinen i løbet af de første 24 timer. Mindre end 1 % af den aktive substans udskilles uomdannet i aktiv form som loratadin eller DCL.

Biotilgængeligheden af loratadin og den aktive metabolit er proportional med den administrerede dosis.

Den farmakokinetiske profil af loratadin og dets metabolitter er sammenlignelig hos raske voksne personer og raske geriatriske personer.

Hos patienter med kronisk nyreinsufficiens øgedes både AUC og den maksimale plasmakoncentration (C_{max}) for loratadin og dets aktive metabolit sammenlignet med AUC og den maksimale plasmakoncentration (C_{max}) hos patienter med normal nyrefunktion. Den gennemsnitlige halveringstid i

eliminationsfasen for loratadin og dets metabolit var ikke signifikant forskellig fra dem der var observeret hos raske personer. Hæmodialyse har ingen effekt på loratadin eller dets aktive metabolits farmakokinetik hos patienter med kronisk nyreinsufficiens.

Hos patienter med kronisk alkoholisk leversygdom var AUC og den maksimale plasmakoncentration (C_{max}) for loratadin fordoblet, mens den farmakokinetiske profil af den aktive metabolit ikke var signifikant ændret i forhold til patienter med normal leverfunktion. Eliminationshalveringstiden for loratadin og dets metabolit var henholdsvis 24 timer og 37 timer, og forhøjes ved forhøjet sværhedsgrad af leversygdommen.

Loratadin og dets aktive metabolit udskilles i modermælken hos ammende kvinder.

Pseudoephedrinsulfat: Efter oral administration absorberes pseudoephedrinsulfat hurtigt og fuldstændigt. Indsætning af virkning sker inden for 30 minutter og en dosis på 60 mg har en dekonjestant virkning, der varer i 4 til 6 timer. Pseudoephedrinsulfat undergår ufuldstændig hepatisk metabolisme ved N-demetylering til en inaktiv metabolit.

Dets eliminationshalveringstid hos mennesker, ved en omtrentlig pH på 6 i urinen, strækker sig fra 5 til 8 timer. Den aktive substans og dets metabolit udskilles i urinen, 55-75 % af den administrerede dosis udskilles uomdannet. Udskilleleshastigheden øges og virkningsvarigheden mindskes ved sur urin (pH5). I tilfælde af basisk urin sker en partiel resorption.

Pseudoephedrin formodes at passere placenta og blod-hjerne barrieren.

Den aktive substans udskilles i modermælken hos ammende kvinder.

Mad kan øge mængden af absorberet loratadin, men uden klinisk signifikante resultater. Dette er ikke observeret med pseudoephedrin.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Prækliniske data for loratadin udviser ingen specielle risici for mennesker baseret på konventionelle studier af sikkerhed, farmakologi, toksicitet ved gentagen dosis, genotoksicitet og carcinogenicitet.

Toksicitet for kombinationen: I akut og flerdosisstudier udviste kombinationen af loratadin/pseudoephedrinsulfat en lille grad af toksicitet. Kombinationen var ikke mere toksisk end deres individuelle komponenter, og de observerede effekter var generelt relateret til pseudoephedrin-komponenten.

I reproduktionstoksicitetsstudier med loratadin blev ingen teratogene effekter påvist. Dog blev der observeret forlænget fødsel og nedsat levedygtighed af afkommet hos rotter ved plasmakoncentrationer (AUC) 10 gange højere end dem, der opnås ved kliniske doser.

Under reproduktionstoksicitetsstudier var kombinationen loratadin/pseudoephedrin ikke teratogen når det blev administreret oralt til rotter i doser op til 150 mg/kg/dag (30 gange den foreslåede kliniske dosis) og til kaniner i doser op til 120 mg/kg/dag (24 gange den foreslåede kliniske dosis).

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjælpestoffer

[Udfyldes nationalt]

6.2 Uforligeligheder

[Udfyldes nationalt]

6.3 Opbevaringstid

[Udfyldes nationalt]

6.4 Særlige opbevaringsforhold

[Udfyldes nationalt]

6.5 Emballage (art og indhold)

[Se bilag I – Udfyldes nationalt]

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

[Se bilag I – Udfyldes nationalt]

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

[Udfyldes nationalt]

9. DATO FOR FØRSTE TILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

[Udfyldes nationalt]

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

[Udfyldes nationalt]