

## **ANEXO I**

### **LISTA DAS DENOMINAÇÕES DOS MEDICAMENTOS, DOS TITULARES DAS AUTORIZAÇÕES DE INTRODUÇÃO NO MERCADO, DAS DOSAGENS, DAS FORMAS FARMACÊUTICAS, DA VIA DE ADMINISTRAÇÃO E DA APRESENTAÇÃO E DIMENSÃO DAS EMBALAGENS NOS ESTADOS-MEMBRO**

<b>Estado-Membro</b>	<b>Titular da autorização de introdução no mercado</b>	<b>Denominação</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Via de administração</b>	<b>Embalagem</b>	<b>Dimensão da embalagem</b>
<b>AU</b>	Aesca chem.pharm. Fabrik GmbH., Badner Straße 23, A-2514 Traiskirchen, Áustria	Clarínase - Manteldragees	5 mg loratadina +120 mg pseudoefedrina	Comprimido revestido	Via oral	Blister	10
<b>AU</b>	Aesca chem.pharm. Fabrik GmbH., Badner Straße 23, A-2514 Traiskirchen, Áustria	Clarínase retard Dragees	10 mg loratadina + 240 mg psuedoefedrina	Comprimido revestido	Via oral	Blister	10
<b>BE</b>	Schering Plough N.V. Rue de Stalle 73 B-1180 Brussels Bélgica	Clarínase 120/5 (Repetabs)	5 mg loratadina (+ sulfato de pseudoefedrina 120 mg)	Comprimido de libertação prolongada	Via oral	Blister	14  10, 14, 20, 28, 30, 50, 100 – Para exportação
<b>BE</b>	Schering Plough N.V. Rue de Stalle 73 B-1180 Brussels Bélgica	Clarínase 240/10 once daily	10 mg loratadina (+ sulfato de pseudoefedrina 240 mg)	Comprimido de libertação prolongada	Via oral	Blister	1, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 100
<b>BE</b>	Schering Plough N.V. Rue de Stalle 73 B-1180 Brussels Bélgica	Prospel	5 mg loratadina (+ sulfato de pseudoefedrina 120 mg)	Comprimido de libertação prolongada	Via oral	Blister	10, 14,  4, 10, 20, 28, 30, 50, 100 – Para exportação
<b>FI</b>	Schering-Plough Europe, 73, Rue De Stalle, B-1180 Brussels, Bélgica	Clarínase	10 mg loratadina/ 240 mg pseudoefedrina	Comprimido de libertação prolongada	Via oral	Blister	1, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 100

<b>Estado-Membro</b>	<b>Titular da autorização de introdução no mercado</b>	<b>Denominação</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Via de administração</b>	<b>Embalagem</b>	<b>Dimensão da embalagem</b>
<b>FR</b>	Schering Plough 92, rue Baudin F-92307 Levallois Perret Cedex, França	CLARINASE	10 mg loratadina + 240 mg sulfato de pseudoefedrina sulphate	Comprimido de libertação prolongada	Via oral	Blister (PVC/Alu)	1, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 100
<b>FR</b>	Schering Plough 92, rue Baudin F-92307 Levallois Perret Cedex, França	CLARINASE REPETABS	5 mg loratadina + 120 mg sulfato de pseudoefedrina	Comprimido de libertação modificada	Via oral	Blister (PVC/Alu)	10, 14, 20
<b>FR</b>	Schering Plough 92, rue Baudin F-92307 Levallois Perret Cedex, França	LORATADINE /SULFATE de PSEUDOEPHEDRINE	5 mg loratadina + 120 mg pseudoefedrina	Comprimido de libertação modificada	Via oral	Blister (PVC/Alu)	10, 14, 20
<b>GR</b>	Schering Plough A.Φ.B.E.E. 63 Agiou Dimitriou GR-17456 Alimos Grécia	Clarityne D	5 mg loratadina + 120 mg sulfato de pseudoefedrina	Comprimido de libertação modificada	Via oral	Blister	14
<b>GR</b>	Schering Plough A.Φ.B.E.E. 63 Agiou Dimitriou GR-17456 Alimos Grécia	Clarityne-D	10 mg loratadina + 240 mg sulfato de pseudoefedrina	Comprimido de libertação prolongada	Via oral	Blister	7, 14
<b>IC</b>	Schering-Plough Europe, Rue de Stalle, B-1180 Brussels Bélgica	Clarínase	10 mg loratadina + 240 mg pseudoefedrina	Comprimido de libertação prolongada	Via oral	Blister	10
<b>IT</b>	Italfarmaco SPA Via Dei Lavoratori, 54 I-20092 Cinisello Balsamo Milano Itália	Frínase	Loratadina 5 mg/sulfato de pseudoefedrina 120 mg	Libertação modificada Comprimido revestido	Via oral	Blister	20

<b>Estado-Membro</b>	<b>Titular da autorização de introdução no mercado</b>	<b>Denominação</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Via de administração</b>	<b>Embalagem</b>	<b>Dimensão da embalagem</b>
<b>IT</b>	Schering Plough SPA Via Ripamonti, 89 I-20141 Milano, Itália	Clarínase	Loratadina 5 mg/sulfato de pseudoefedrina 120 mg	Libertação modificada Comprimido revestido	Via oral	Blister	20
<b>IT</b>	Schering Plough SPA Via Ripamonti, 89 I-20141 Milano, Itália	Narinex	Loratadina 10 mg/sulfato de pseudoefedrina 240 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral	Blister (ACLAR/PE/PVC)	100
<b>IT</b>	Schering Plough SPA Via Ripamonti, 89 I-20141 Milano, Itália	Narinex	Loratadina 10 mg/sulfato de pseudoefedrina 240 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral	Blister (ACLAR/PE/PVC)	1, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50
<b>LU</b>	SCHERING-PLOUGH s.a. 73, Rue de Stalle B-1180 Brussels Bélgica	Clarínase 120/5	5 mg loratadina + 120 mg pseudoefedrina	Comprimido de libertação prolongada	Via oral	Blister	14
<b>LU</b>	SCHERING-PLOUGH s.a. 73, Rue de Stalle B-1180 Brussels, Bélgica	Clarínase 240/10 once daily	10 mg loratadina + 240 mg pseudoefedrina	Comprimido de libertação prolongada	Via oral	Blister	7, 10, 20
<b>PT</b>	Schering-Plough Farma, Lda. Rua Aqualva dos Açores 16 P-2735-557 Aqualva- Cacém Portugal	Claridon	5 mg loratadina + 120 mg pseudoefedrina	Comprimido de libertação modificada	Via oral	Blister	14, 20
<b>PT</b>	Schering-Plough Farma, Lda. Rua Aqualva dos Açores 16 P-2735-557 Aqualva- Cacém Portugal	Claridon QD	10 mg loratadina + 240 mg pseudoefedrina	Comprimido de libertação prolongada	Via oral	Blister	7, 14
<b>SP</b>	Laboratorios Lesvi S.A.	Rinociveran	Loratadina 10	Comprimido de	Via oral	Blister	10

<b>Estado-Membro</b>	<b>Titular da autorização de introdução no mercado</b>	<b>Denominação</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma farmacêutica</b>	<b>Via de administração</b>	<b>Embalagem</b>	<b>Dimensão da embalagem</b>
	C/Argent 1. Pol. Ind. Can Pelegri ES-08755 Castellbisbal, Barcelona, Espanha		mg/ sulfato de pseudoefedrina 240 mg	libertação prolongada		(PVC/AL)	
<b>SP</b>	Schering-Plough S.A. Km 36 Carret Nacional 1 ES-28750 San Agustin de Guadalix Madrid, Espanha	Narine Repetabs	Loratadina 5 mg/sulfato de pseudoefedrina 120 mg	Comprimido de libertação modificada	Via oral	Blister	20
<b>SP</b>	Schering-Plough S.A. Km 36 Carret Nacional 1 ES-28750 San Agustin de Guadalix Madrid, Espanha	Narine Retard	Loratadina 10 mg/ pseudoefedrina 240 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral	Blister	10

**ANEXO II**

**CONCLUSÕES CIENTÍFICAS E FUNDAMENTOS DA ALTERAÇÃO DOS RESUMOS DAS  
CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO APRESENTADOS PELA EMEA**

## CONCLUSÕES CIENTÍFICAS

### RESUMO DA AVALIAÇÃO CIENTÍFICA DOS MEDICAMENTOS QUE CONTÊM LORATADINA (ver Anexo I)

A loratadina é um composto anti-histamínico do grupo dos antagonistas dos H-1 que se encontra no mercado de muitos Estados-Membro há pelo menos 10 anos. A pseudoefedrina é um descongestionante nasal que exerce os seus efeitos simpaticomiméticos indirectamente, predominantemente através da libertação de mediadores adrenérgicos dos terminais nervosos pós-ganglionares. A combinação de loratadina e de pseudoefedrina encontra-se no mercado nas combinações de 5 mg de loratadina/120 mg de pseudoefedrina ou de 10 mg de loratadina/240 mg de pseudoefedrina.

No início de 1999, a Agência dos Medicamentos da Suécia teve conhecimento de dados do Registo Médico de Nascimento da Suécia que indicavam que a utilização de loratadina no primeiro trimestre de gravidez poderia estar associada a um risco aumentado de hipospádia no recém-nascido do sexo masculino. A base de dados incluía 1 020 recém-nascidos filhos de mulheres que referiram ter utilizado loratadina antes da primeira consulta pré-natal. Avaliações posteriores com base numa abordagem pré-clínica e dos casos clínicos concluíram que esta descoberta pode ter sido por acaso. Além disso, dados provenientes de um estudo pré-clínico não revelaram um efeito antiandrogénico da loratadina, que poderia ser um dos mecanismos possíveis.

Numa análise realizada em Novembro de 2001, o primeiro indício pareceu reforçar-se. Em 2 780 gravidezes com exposição constatou-se um total de 15 casos de hipospádia contra uma incidência esperada de 6-7 casos. Com base nestes dados, a Agência dos Medicamentos da Suécia considerou que não se podia excluir que a utilização de loratadina durante o primeiro trimestre de gravidez estivesse associada a um aumento do risco de hipospádia.

Em 25 de Abril de 2002, as autoridades suecas desencadearam o processo de consulta à EMEA previsto no artigo 31.º da Directiva 2001/83/CE, com a última redacção que lhe foi dada. Com base nos dados do Registo Médico de Nascimento da Suécia segundo os quais não se podia excluir que o uso de loratadina durante o primeiro trimestre de gravidez pudesse estar associado ao aumento do risco de hipospádia, a Suécia considerou ser do interesse da Comunidade a reavaliação do perfil completo de benefício/risco da loratadina e solicitou ao CPMP a emissão de um parecer sobre a questão de saber se os pedidos e as autorizações de introdução no mercado dos medicamentos que contêm loratadina deveriam ser concedidos, mantidos, alterados, suspensos ou revogados.

### EFICÁCIA

Uma discussão sobre a eficácia dos medicamentos contendo loratadina teve lugar no CPMP, com base nos Relatórios de Avaliação do Relator e Co-Relator e nos dados apresentados pelos Requerentes/Titulares das AIM.

O CPMP considerou que a loratadina demonstrou reduzir significativamente os sintomas de rinite alérgica sazonal (RAS) acompanhada de congestão nasal. A eficácia foi avaliada com base na redução do total dos sintomas de rinite e nariz entupido. A combinação da loratadina com a pseudoefedrina foi mais eficaz do que a loratadina isoladamente na melhoria dos sintomas de nariz entupido, mais eficaz do que a pseudoefedrina isoladamente na redução da globalidade dos sintomas e significativamente mais eficaz do que o placebo na redução da totalidade dos sintomas de rinite alérgica sazonal.

O CPMP solicitou esclarecimentos sobre a indicação da rinite alérgica perene (RAP). Embora a fisiopatologia da RAP e da RAS possam ser idênticas, os doentes com RAP sofrem dos sintomas durante todo o ano, o que implica uma utilização mais frequente da combinação de loratadina e pseudoefedrina. Acresce que, não existindo dados sobre o espaço de tempo entre tratamentos, não é possível ter garantias de que a recorrência da terapia se fica a dever aos sintomas de congestão e não está relacionada com qualquer fenómeno de dependência. Na sequência das questões colocadas pelo CPMP sobre o uso adequado do medicamento combinado à luz do perfil de segurança da pseudoefedrina, os Requerentes/Titulares de AIM suprimiram a indicação “rinite alérgica perene” dos Resumos das Características dos Medicamentos (RCM) propostos no âmbito das suas respostas.

O CPMP solicitou esclarecimentos sobre o uso da combinação de loratadina e pseudoefedrina em crianças com menos de 15 anos. Nos ensaios clínicos de avaliação da segurança e da eficácia da combinação foram incluídas crianças com idades compreendidas entre os 12 e os 15 anos. No entanto, dado que a eficácia e a segurança não foram estudadas para as crianças com menos de 12 anos, a secção 4.2 do RCM deveria conter uma frase mencionando o facto.

Com base nos dados disponíveis, o CPMP concluiu que a combinação de loratadina e pseudoefedrina é eficaz no tratamento sintomático da rinite alérgica sazonal acompanhada de congestão nasal.

## SEGURANÇA

O perfil geral de segurança dos medicamentos que contêm loratadina foi revisto pelo CPMP. Uma discussão sobre a segurança de medicamentos contendo loratadina teve lugar no CPMP, tendo por base os Relatórios de Avaliação do Relator e Co-Relator e os dados apresentados pelos Requerentes/Titulares das AIM.

### *Segurança geral*

O CPMP reavaliou os dados disponíveis, que incluíram resumos globais de estudos clínicos e dados posteriores à introdução no mercado.

As reacções adversas mais frequentemente notificadas em relação ao placebo foram: sonolência, cefaleias, aumento do apetite e insónia. Outras reacções adversas notificadas muito raramente durante o período posterior à introdução no mercado, foram: anafilaxia, tonturas, taquicardia, palpitações, náusea, boca seca, gastrite, anomalias na função hepática, exantema, alopecia e fadiga. No que respeita aos medicamentos combinados contendo loratadina e pseudoefedrina, o perfil de reacções adversas é comparável ao dos medicamentos que contêm apenas loratadina, exceptuando determinadas reacções adversas, nomeadamente insónia, boca seca, tonturas ou nervosismo, observadas frequentemente ou muito frequentemente que, provavelmente, são devidas ao componente pseudoefedrina.

O CPMP solicitou esclarecimentos sobre o uso seguro da combinação durante mais de 5 dias consecutivos. Foram realizados ensaios clínicos que estudaram o uso da combinação durante 14 dias, tendo a incidência global das reacções adversas observadas durante os primeiros 5 dias sido consideravelmente mais elevada do que após 5 dias. O CPMP concluiu que na secção 4.2 do RCM devia constar que o tratamento deve durar o menos tempo possível e que não deve ser prosseguido após o desaparecimento dos sintomas. Deve também indicar-se que é aconselhável limitar o tratamento a cerca de 10 dias dado a actividade da pseudoefedrina diminuir com o tempo.

Foi debatido o benefício/risco do tratamento sistémico com a combinação de loratadina/pseudoefedrina em comparação com o tratamento de loratadina e uma aplicação tópica de pseudoefedrina. O CPMP considerou que a aplicação tópica de pseudoefedrina também está associada a acontecimentos adversos, nomeadamente taquifilaxia, congestão de *rebound* e rinite medicamentosa, susceptíveis de limitar o uso de medicamentos de aplicação tópica.

O CPMP pediu esclarecimentos sobre o risco de convulsões induzidas pelos vasoconstritores. Foi incluída uma advertência na secção 4.4 com uma referência cruzada à secção 4.9 referindo que a utilização de aminas simpaticomiméticas pode provocar uma estimulação do sistema nervoso central com convulsões ou colapso cardiovascular acompanhado de hipotensão arterial e que estes efeitos são susceptíveis de ocorrer sobretudo em crianças e idosos e em caso de sobredosagem.

O CPMP debruçou-se sobre as preocupações quanto ao uso seguro e adequado da combinação de loratadina com pseudoefedrina à luz dos efeitos farmacodinâmicos conhecidos da pseudoefedrina para o coração, bem como sobre a preocupação quanto à pseudoefedrina relacionada com dependência e viciação. Não existem dados que fundamentem estas preocupações em condições normais de utilização na acepção do artigo 116.º da Directiva 2001/83/CE, com a última redacção que lhe foi dada, tendo o CPMP concordado em que fossem introduzidas no RCM as advertências e precauções adequadas, nomeadamente a restrição da indicação à rinite sazonal para reduzir a duração do tratamento.



## ***Hipospadia***

### Estudos conduzidos até à data

#### *Registo Médico de Nascimentos da Suécia (SMBR)*

Na Suécia, o uso de fármacos é registado na primeira consulta pré-natal, que em pelo menos 90% das mulheres grávidas se realiza antes da 14.<sup>a</sup> semana de gravidez. A utilização de fármacos no primeiro trimestre é registada no SMBR e estes dados são posteriormente associados aos dados do resultado da gravidez. Assim, o uso de fármacos é registado prospectivamente em relação aos resultados da gravidez. Quase todos os partos (pelo menos 98%) na Suécia são comunicados ao SMBR, i.e., cerca de 90 000 / ano, e a base de dados inclui mais de 500 000 gravidezes.

Numa análise dos dados do SMBR realizada em Novembro de 2001, foram identificados 15 casos de hipospadia entre 2 780 gravidezes com exposição à loratadina. A prevalência total de hipospadia observada no SMBR é 2,1 em 1 000 gravidezes (rapazes e raparigas). O valor correspondente em crianças (rapazes e raparigas) nascidas de mães que declararam ter tomado loratadina durante o início da gravidez foi de 5,4. A taxa de probabilidade total ajustada, estratificando por ano de nascimento, idade materna e paridade, foi de 2,3 [IC de 95%, 1,4-3,6]. De entre os 15 casos, a gravidade foi registada como ligeira em 11 casos, moderada num caso e não definida em 3 casos.

A hipospadia é uma malformação relativamente frequente. A sua incidência de base declarada apresenta uma grande variação; contudo, o CPMP verificou que a prevalência total de hipospadias no SMBR se situa dentro da incidência de base declarada que varia entre 0,5 e 3 por 1 000 nados-vivos.

O CPMP considerou que possíveis desvios identificados no SMBR, incluindo os erros de classificação, fariam pender a estimativa de risco para 1 ou não a afectariam. A existência de erros de classificação deve ser vista como tendo contribuído para reforçar a intensidade do indício. A teoria epidemiológica conhecida e a experiência indicam que o efeito do desvio por erro de classificação não-diferencial subestima a associação real. É pouco provável que se verifique qualquer desvio no sentido contrário, por exemplo por via do registo de utilização do fármaco (o resultado da gravidez não é conhecido no momento da consulta pré-natal) ou do diagnóstico de hipospadia. O CPMP verificou que nas análises houve a preocupação de corrigir os factores de distorção conhecidos (e.g., paridade, tabagismo, idade, etc.).

#### *Outros registos de nascimento, bases de dados e Estudos de Caso-Controlo*

Foram apresentados dados provenientes de outros dois registos de nascimentos. Quando combinados, estes fornecem a experiência em 318 mulheres expostas à loratadina durante o primeiro trimestre da gravidez. A análise destes dados não revelou casos de hipospadia associados à utilização materna de loratadina nem provas de um aumento na taxa de defeitos congénitos graves entre os filhos de mulheres expostas à loratadina durante o primeiro trimestre.

O CPMP considerou que os dados dos registos apresentados tendem a confirmar que a loratadina não representa um risco teratogénico grave. Contudo, mesmo não tendo sido identificada qualquer associação entre o uso de loratadina e a ocorrência de hipospadia, não é possível concluir que a loratadina não aumenta a taxa de hipospadia, uma vez que o número de gravidezes nos registos era demasiado pequeno.

### Resultado da gravidez em mulheres que tomaram loratadina

O CPMP analisou as notificações espontâneas da utilização de loratadina durante a gravidez após a sua introdução no mercado. Foram comunicados cerca de 250 casos de utilização de loratadina durante a gravidez. Estas notificações incluem os 15 casos de hipospadia do SMBR e 8 notificações espontâneas que foram recebidas após o início do procedimento previsto no artigo 31.º. Com base nestas notificações e tomando em consideração a utilização estimada da loratadina a nível mundial, o CPMP concluiu que os dados comunicados espontaneamente não deveriam suscitar preocupações relativamente à utilização de loratadina durante a gravidez. Por outro lado, tomando em consideração a ocorrência esperada de uma considerável subnotificação, estes dados não são suficientemente robustos para concluir que a utilização de loratadina durante a gravidez seja segura.

O número total de gravidezes expostas à loratadina a nível mundial é desconhecido, mas é provavelmente elevado. Se a notificação espontânea fornecesse dados fiáveis, seria esperado um

determinado número de casos de hipospádia em relação à incidência natural de base. Por este motivo, os dados apresentados revelam que a hipospádia não foi comunicada espontaneamente como uma reacção adversa ao fármaco. Assim, a notificação espontânea oferece uma certeza pouco relevante relativamente à segurança da utilização de loratadina durante a gravidez.

A informação disponível na literatura médica não indica um aumento do risco de malformações congénitas associado à utilização de loratadina. Não foram encontradas referências a notificações de hipospádia ou a malformações congénitas associadas à loratadina numa pesquisa na literatura publicada. Foram identificados três estudos que comparam os resultados de gravidezes expostas à loratadina com controlos. No geral, o número de mulheres no grupo exposto à loratadina era pequeno (47 a 93 mulheres), a concepção dos estudos variava (prospectivos vs. retrospectivos) e os detalhes dos estudos eram limitados.

O CPMP concluiu que os três estudos citados não indicam um aumento do risco de malformações congénitas associado à utilização de loratadina. Contudo, o número total de mulheres expostas à loratadina nestes estudos é inferior a 200.

### Estudos pré-clínicos

#### *O Desenvolvimento dos Órgãos Genitais Masculinos Externos e a Importância dos Androgénios*

O CPMP concluiu que a actividade antiandrogénica é o único mecanismo não genético actualmente conhecido na indução da hipospádia. Contudo, há exemplos nos quais está demonstrada uma associação entre a hipospádia e o uso de fármacos em seres humanos, por exemplo insulinas e o ácido valpróico. Nestes casos, não foram definidos os mecanismos possíveis, mas é provável que não se relacionem directamente com a actividade antiandrogénica.

Além disso, o CPMP considerou não existirem evidências na literatura ou noutras fontes que sustentem que a hipospádia induzida através do mecanismo conhecido possa ocorrer sem sinais de outros efeitos relacionados com as hormonas, isto é sinais de acções antiandrogénicas.

#### *Parâmetros de avaliação final antiandrogénicos em estudos da loratadina*

O CPMP avaliou uma série de parâmetros referentes ao potencial antiandrogénico, incluindo hipospádias, nos estudos de toxicidade reprodutiva da loratadina. Um destes estudos foi concebido especificamente para avaliar o efeito antiandrogénico potencial da loratadina na descendência masculina de ratos. O CPMP considerou que os resultados deste estudo demonstraram que a loratadina não afectou o desenvolvimento do tracto genital masculino da geração F1, incluindo hipospádia, em ratos expostos ao longo da organogénese e desenvolvimento pós-natal precoce (até ao 4º dia após o parto). O CPMP concluiu não haver qualquer indicação de efeitos antiandrogénicos nos parâmetros de avaliação final (endpoints) estudados.

## **CONCLUSÃO GERAL SOBRE QUESTÕES RELATIVAS À RELAÇÃO BENEFÍCIO-RISCO**

O CPMP concluiu que os dados disponíveis para a loratadina não indicam que o composto tenha um potencial genotóxico ou antiandrogénico.

O CPMP concluiu que o SMBR apresentou indícios sólidos de que a exposição à loratadina durante a gravidez aumenta o risco de hipospádia. Os desvios razoáveis que foram identificados no SMBR, nomeadamente erros de classificação, não explicam a ocorrência deste indício. Os dados pré-clínicos contradizem a existência de um verdadeiro efeito do fármaco. Assim, com base nos dados disponíveis, não pode ser confirmada nem excluída uma relação causal. Como medida de precaução, o CPMP recomendou que a advertência do RCM referente à utilização durante a gravidez fosse alterada para declarar que a utilização de loratadina durante a gravidez não é recomendada. A pseudoefedrina diminui o fluxo sanguíneo do útero materno, razão pela qual a combinação de loratadina e pseudoefedrina está contra-indicada durante a gravidez.

O CPMP concluiu que o indício deve continuar a ser investigado.

O CPMP debruçou-se sobre as preocupações quanto ao uso seguro e adequado da combinação de loratadina com pseudoefedrina à luz dos efeitos farmacodinâmicos conhecidos da pseudoefedrina para o coração, bem como sobre a preocupação quanto à pseudoefedrina relacionada com dependência e

viciação. Não existem dados que fundamentem estas preocupações em condições normais de utilização na aceção do artigo 116.º da Directiva 2001/83/CE, com a última redacção que lhe foi dada, tendo o CPMP concordado em que fossem introduzidas no RCM as advertências e precauções adequadas, nomeadamente a restrição da indicação à rinite sazonal para reduzir a duração do tratamento.

O Comité considerou que os medicamento contendo uma combinação de loratadina e pseudoefedrina são eficazes no alívio dos sintomas associados à rinite alérgica sazonal acompanhada de congestão nasal.

Por conseguinte, o CPMP considerou que a relação benefício/risco dos medicamentos que contêm uma combinação de loratadina e pseudoefedrina se mantém inalterado para a indicação "tratamento sintomático da rinite sazonal acompanhada de congestão nasal" e recomendou a manutenção ou a concessão de Autorizações de Introdução no Mercado de acordo com o Resumo das Características do Medicamento definidas no Anexo III do Parecer do CPMP, com ênfase no seguinte:

#### Secção 4.6. Gravidez e aleitamento

*«A loratadina não se revelou teratogénica em estudos animais. A utilização segura de {NOME DE FANTASIA} durante a gravidez não está comprovada. A utilização de pseudoefedrina diminui o fluxo sanguíneo do útero materno. O uso de {NOME DE FANTASIA} está contra-indicado durante a gravidez.»*

## **FUNDAMENTOS DA ALTERAÇÃO DO RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

Considerando que:

- O Comité examinou a questão submetida à sua apreciação ao abrigo do artigo 31.º da Directiva 2001/83/EC, com a última redacção que lhe foi dada, relativa aos medicamentos contendo loratadina;
- O Comité concluiu que o SMBR apresentou indícios sólidos de que a exposição à loratadina durante a gravidez aumenta o risco de hipospádia; concluiu ainda que, com base nos dados disponíveis, não pode ser confirmada nem excluída uma relação causal, tendo recomendado. Como medida de precaução o CPMP recomendou a alteração dos RCM de medicamentos que contêm loratadina para indicar que a utilização de loratadina durante a gravidez não é recomendada. Além disso, o Comité concluiu que a combinação de loratadina e pseudoefedrina está contra-indicada durante a gravidez devido ao facto de a pseudoefedrina diminuir o fluxo sanguíneo do útero materno;
- O Comité concluiu que o indício deve continuar a ser investigado;
- O CPMP debruçou-se sobre as preocupações quanto ao uso seguro e adequado da combinação de loratadina com pseudoefedrina à luz dos efeitos farmacodinâmicos conhecidos da pseudoefedrina para o coração, bem como sobre a preocupação quanto à pseudoefedrina relacionada com dependência e viciação. Não existem dados que fundamentem estas preocupações em condições normais de utilização na aceção do artigo 116.º da Directiva 2001/83/CE, com a última redacção que lhe foi dada, e o CPMP concordou em que fossem introduzidas no RCM as advertências e precauções adequadas, nomeadamente a restrição da indicação à rinite sazonal para reduzir a duração do tratamento;
- O Comité considerou que os medicamento contendo uma combinação de loratadina e pseudoefedrina são eficazes no alívio dos sintomas associados à rinite alérgica sazonal acompanhada de congestão nasal;
- Consequentemente, o Comité considerou que a relação benefício/risco dos medicamentos que contêm uma combinação de loratadina e pseudoefedrina se mantém inalterado para a indicação "tratamento sintomático da rinite alérgica sazonal acompanhada de congestão nasal" ,

Consequentemente, o CPMP recomendou a concessão ou manutenção das Autorizações de Introdução no Mercado de medicamentos contendo uma combinação de loratadina e pseudoefedrina referidos no Anexo I, alteradas de acordo com o RCM definido no Anexo III.

### ANNEXO III

#### RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

**"Nota: Este RCM foi o anexado à Decisão da Comissão na sequência do procedimento de arbitragem ao abrigo do Artigo 31 para os medicamentos contendo loratadina e pseudoefedrina. O texto era válido à data da Decisão da Comissão.**

**Após a Decisão da Comissão, as Autoridades Competentes dos Estados Membros irão actualizar a informação sobre o produto conforme necessário. Assim, este RCM pode não representar necessariamente o texto actual."**

## 1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO

{NOME DE FANTASIA} 5 mg/120 mg {forma farmacêutica}  
{NOME DE FANTASIA} 10 mg/240 mg {forma farmacêutica}

[Ver Anexo I – Deve ser completado a nível nacional]

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

<Cada {forma farmacêutica} contém 5 mg de loratadina e 120 mg de sulfato de pseudoefedrina.>  
<Cada {forma farmacêutica} contém 10 mg de loratadina e 240 mg de sulfato de pseudoefedrina.>

[Ver Anexo I – Deve ser completado a nível nacional]

Excipientes, ver 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

<Comprimido revestido>  
<Comprimido de libertação modificada>  
<Comprimido de libertação prolongada>

<Descrição visual da aparência do produto>

[Ver Anexo I – Deve ser completado a nível nacional]

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

{NOME DE FANTASIA} {forma farmacêutica} está indicado no tratamento sintomático da rinite alérgica sazonal quando acompanhada de congestão nasal.

### 4.2 Posologia e modo de administração

Adultos e crianças com idade igual ou superior a 12 anos:

<[Para produtos contendo 10 mg/240 mg]

Um {NOME DE FANTASIA} {forma farmacêutica} uma vez por dia, tomado com um copo de água. O {forma farmacêutica} deve ser engolido inteiro (sem esmagar, partir ou mastigar). O {forma farmacêutica} pode ser tomado independentemente do horário das refeições.>

<[Para produtos contendo 5 mg/120 mg]

Um {NOME DE FANTASIA} {forma farmacêutica} duas vezes por dia, tomado com um copo de água. O {forma farmacêutica} deve ser engolido inteiro (sem esmagar, partir ou mastigar). O {forma farmacêutica} comprimido pode ser tomado independentemente do horário das refeições.>

Não administrar a crianças com menos de 12 anos de idade, uma vez que não foram ainda estabelecidas a segurança e a eficácia neste grupo etário da população.

A duração do tratamento deve ser a menor possível e o tratamento não deve ser prosseguido após o desaparecimento dos sintomas. É aconselhável limitar a duração do tratamento a cerca de 10 dias uma vez que, durante a administração crónica, a actividade da pseudoefedrina diminui com o tempo. Quando for atingida melhoria da sintomatologia congestiva das mucosas das vias respiratórias superiores, o tratamento pode ser mantido com um anti-histamínico em monoterapia, se necessário.

A associação terapêutica não deve ser administrada a doentes com mais de 60 anos de idade ou a doentes com insuficiência das funções renal ou hepática (ver secção 4.4).

### 4.3 Contra-indicações

{NOME DE FANTASIA} {forma farmacêutica} está contra-indicado em doentes com hipersensibilidade ou idiossincrasia a qualquer das substâncias activas, a qualquer dos excipientes ou a fármacos adrenérgicos.

Uma vez que {NOME DE FANTASIA} contém pseudoefedrina, está também contra-indicado em doentes tratados com inibidores da mono-amino oxidase (IMAO) ou que tenham interrompido este tratamento há menos de 2 semanas, e em doentes com:

- glaucoma de ângulo estreito,
- retenção urinária,
- doenças cardiovasculares tais como cardiopatia isquémica, taquiarritmia e hipertensão grave,
- hipertiroidismo,
- antecedentes de acidente vascular cerebral hemorrágico (AVC) ou com factores de risco que possam aumentar o risco de AVC hemorrágico, devido à actividade alfa-mimética do vasoconstritor, em associação com vasoconstritores tais como a bromocriptina, pergolide, lisuride, cabergoline, ergotamina, di-hidroergotamina ou qualquer outro fármaco utilizado como descongestionante nasal, quer através da via oral, quer nasal (fenilpropanolamina, fenilefrina, efedrina...).

<[Para ser incluído/eliminado a nível nacional, conforme apropriado]

Os doentes que tenham dificuldade em engolir comprimidos ou que tenham um estreitamento das vias gastrointestinais superiores ou peristaltismo esofágico anormal não podem tomar este produto.>

{NOME DE FANTASIA} {forma farmacêutica} não pode ser utilizado durante a gravidez (ver secção 4.6).

### 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Não exceder a posologia e a duração do tratamento recomendadas (ver secção 4.2).

Em doentes com idade igual ou superior a 60 anos, é mais provável que ocorram reacções adversas aos fármacos simpaticomiméticos. A segurança e a eficácia da associação terapêutica não foram estabelecidas neste grupo etário da população e os dados existentes são insuficientes para que se possam fazer recomendações sobre a posologia mais adequada. A associação terapêutica não deve ser utilizada por doentes com mais de 60 anos.

Insuficiência renal ou hepática: A segurança e a eficácia da associação terapêutica não foram estabelecidas em doentes com insuficiência das funções renal ou hepática e os dados existentes são insuficientes para que se possam fazer recomendações sobre a posologia mais adequada. A associação terapêutica não deve ser utilizada por doentes com insuficiência das funções renal ou hepática.

Os doentes devem ser informados de que o tratamento deve ser suspenso no caso de hipertensão, taquicardia, palpitações ou arritmias cardíacas, náuseas ou qualquer outro sinal neurológico (tais como cefaleias ou aumento das cefaleias).

As aminas simpaticomiméticas podem estimular o sistema nervoso central provocando convulsões ou colapso cardiovascular associado a hipotensão. Estes efeitos poderão ter mais probabilidade de ocorrer em crianças, doentes idosos ou em casos de sobredosagem (ver secção 4.9).

Devem ser tomadas precauções nos doentes medicados com digitálicos, que sofram de arritmias cardíacas, hipertensão, antecedentes de enfarte do miocárdio, diabetes mellitus, obstrução do colo da bexiga, ou anamnese positiva de broncoespasmo.

Utilizar com precaução em doentes que sofram de glaucoma, úlcera péptica estenosante, obstrução piloro-duodenal, hipertrofia prostática, obstrução do colo vesical, doença cardiovascular e aumento da pressão intra-ocular.

Devem também ser tomadas precauções, em doentes medicados com outros simpaticomiméticos, incluindo descongestionantes, anorexígenos ou psicoestimulantes do tipo anfetamina, anti-hipertensivos, antidepressivos tricíclicos e outros anti-histamínicos.

Devem ser tomadas precauções em doentes que sofram de enxaqueca, tratados com vasoconstritores alcalóides da ergotamina.

Como acontece com outros estimulantes do SNC, o sulfato de pseudoefedrina pode ser objecto de abuso. A administração de doses elevadas pode acabar por provocar toxicidade. A utilização contínua pode levar a tolerância e risco aumentado de sobredosagem. A interrupção abrupta da medicação pode induzir depressão.

A hipertensão aguda peri-operatória pode ocorrer se forem utilizados anestésicos halogenados voláteis concomitantemente com fármacos simpaticomiméticos indirectos. Assim, se estiver prevista uma cirurgia, é preferível suspender o tratamento 24 horas antes da anestesia.

Os atletas devem ser informados de que o tratamento com pseudoefedrina pode levar a testes *anti-doping* positivos.

A administração de {*NOME DE FANTASIA*} deve ser suspensa pelo menos 48 horas antes de se proceder a testes cutâneos, uma vez que os anti-histamínicos podem anular ou diminuir quaisquer reacções positivas aos indicadores de reactividade dérmica.

#### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção**

Quando administrada concomitantemente com álcool, a loratadina não possui efeitos potenciadores conforme comprovado em estudos sobre o rendimento psicomotor.

Dado o largo índice terapêutico da loratadina, não são expectáveis interacções clinicamente relevantes e não se observaram quaisquer alterações nos ensaios clínicos realizados (ver secção 5.2).

A administração concomitante de IMAO e fármacos simpaticomiméticos pode provocar reacções hipertensivas graves.

Os fármacos simpaticomiméticos reduzem os efeitos anti-hipertensores da  $\alpha$ -metildopa, mecamilamina, reserpina, alcalóides do veratrum e guanetidina.

Não se recomendam as seguintes associações:

Bromocriptina, cabergoline, lisuride, pergolide: risco de vasoconstrição e aumento da pressão arterial.

Di-hidroergotamina, ergotamina, metilergotamina (vasoconstritores dopaminérgicos): risco de vasoconstrição e aumento da pressão arterial.

Linezolid: risco de vasoconstrição e aumento da pressão arterial.

Outros vasoconstritores utilizados como descongestionantes nasais pelas vias oral ou nasal (fenilpropanolamina, fenilefrina, efedrina...): risco de vasoconstrição.

A taxa de absorção do sulfato de pseudoefedrina é aumentada pelos anti-ácidos e diminuída pelo caulino.



#### 4.6 Gravidez e aleitamento

Em estudos realizados em animais a loratadina não foi teratogénica. A segurança de {NOME DE FANTASIA} durante a gravidez não foi estabelecida. A utilização de pseudoefedrina diminui o fluxo sanguíneo uterino. A utilização de {NOME DE FANTASIA} está contra-indicada durante a gravidez.

{NOME DE FANTASIA} é excretado no leite materno, pelo que não se recomenda a utilização de {NOME DE FANTASIA} pelas mães a amamentar.

#### 4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Em ensaios clínicos que avaliaram a capacidade de condução, não ocorreu diminuição dessa capacidade em doentes que receberam loratadina. Contudo, alguns indivíduos sofrem, muito raramente, de sonolência, que pode afectar a sua capacidade de conduzir ou utilizar máquinas.

Não é expectável que o sulfato de pseudoefedrina prejudique o desempenho psicomotor.

#### 4.8 Efeitos indesejáveis

<[Para produtos contendo 10 mg/240 mg]

<b>Reacções adversas notificadas durante os ensaios clínicos em excesso comparativamente com as ocorridas com placebo relativamente a {forma farmacêutica} 10 mg/240 mg</b> muito frequentes (> 1/10); frequentes (> 1/100, < 1/10); pouco frequentes (> 1/1.000, < 1/100); raros (> 1/10.000, < 1/1.000); muito raros (< 1/10.000)	
<b>Perturbações do foro psiquiátrico</b> Frequentes:	Anorexia, nervosismo, sonolência, insónia
<b>Doenças do sistema nervoso (periférico e central)</b> Frequentes:	Tonturas, hipercinésia
<b>Doenças do sistema nervoso autónomo</b> Frequentes:	Xerostomia
<b>Cardiopatias</b> Pouco frequentes:	Taquicardia, palpitações
<b>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</b> Pouco frequentes:	Rinite, epistaxis
<b>Doenças gastrointestinais</b> Pouco frequentes:	Obstipação, náuseas
<b>Organismo em geral - Perturbações gerais</b> Frequentes:	Fadiga

<[Para produtos contendo 5 mg/120 mg]

<b>Reações adversas notificadas durante os ensaios clínicos em excesso comparativamente com as ocorridas com placebo relativamente a {forma farmacêutica} 5 mg/120 mg</b> muito frequentes (> 1/10); frequentes (> 1/100, < 1/10); pouco frequentes (> 1/1.000, < 1/100); raros (> 1/10.000, < 1/1.000); muito raros (< 1/10.000)	
<b>Doenças do metabolismo e da nutrição</b> Frequentes:	Sede
<b>Perturbações do foro psiquiátrico</b> Frequentes:  Muito frequentes:	Nervosismo, sonolência, depressão, agitação, anorexia Insónia
<b>Doenças do sistema nervoso (periférico e central)</b> Pouco frequentes: Frequentes:	Confusão, tremores Tonturas
<b>Doenças do sistema nervoso autónomo</b> Pouco frequentes:  Muito frequentes:	Aumento da sudorese, rubor quente, alteração do paladar Xerostomia
<b>Affecções oculares</b> Pouco frequentes:	Lacrimação anormal
<b>Affecções do ouvido e do labirinto</b> Pouco frequentes:	Acufenos
<b>Cardiopatias</b> Pouco frequentes: Frequentes:	Palpitações Taquicardia
<b>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</b> Pouco frequentes: Frequentes:	Epistaxis Faringite, rinite
<b>Doenças gastrointestinais</b> Frequentes:	Obstipação, náuseas
<b>Doenças renais e urinárias</b> Pouco frequentes:	Frequência e perturbação da micção
<b>Affecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</b> Pouco frequentes:	Prurido
<b>Organismo em geral - Perturbações gerais</b> Frequentes:	Cefaleias, fadiga

>

Outras reacções adversas notificadas muito raramente durante o período de pós-comercialização são listadas na tabela seguinte.

<b>Doenças do sistema imunitário</b>	Anafilaxia
<b>Doenças do sistema nervoso</b>	Vertigens
<b>Vasculopatias</b>	Hipertensão
<b>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</b>	Tosse, broncospasmo
<b>Affecções hepatobiliares</b>	Função hepática anormal

<b>Doenças renais e urinárias</b>	Retenção urinária
<b>Affecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</b>	Alopecia

Outras reacções adversas que foram notificadas apenas com a loratadina em ensaios clínicos e durante o período de pós-comercialização, incluíram aumento do apetite, exantema e gastrite.

#### 4.9 Sobredosagem

Os sintomas de sobredosagem são sobretudo de natureza simpaticomimética, com excepção de sedação ligeira que pode ser causada pela loratadina em doses várias vezes superiores à dose recomendada. Os sintomas podem variar desde a depressão do SNC (sedação, apneia, diminuição do estado de vigília mental, cianose, coma, colapso cardiovascular) até à sua estimulação (insónia, alucinações, tremores, convulsões) com possíveis consequências fatais. Outros sintomas podem incluir: cefaleias, ansiedade, dificuldade na micção, fraqueza e tensão muscular, euforia, excitação, taquicardia, palpitações, sede, sudorese, náuseas, vómitos, dor precordial, tonturas, acufenos, ataxia, visão turva e hiper ou hipotensão. A ocorrência de estimulação do SNC é mais provável em crianças, assim como os sintomas semelhantes aos da atropina (secura da boca, pupilas fixas e dilatadas, rubor, hipertermia e sintomas gastrointestinais).

Tratamento: Na eventualidade de sobredosagem, deverão ser imediatamente instituídas medidas sintomáticas e de suporte e mantidas durante o período de tempo que for necessário. Pode experimentar-se a adsorção da substância activa remanescente no estômago através da administração de carvão activado suspenso em água. Pode considerar-se efectuar uma lavagem gástrica com soro fisiológico, sobretudo nas crianças. Nos adultos, pode utilizar-se água canalizada. Dever-se-á, no entanto, retirar a máxima quantidade possível de água administrada antes de cada instilação. A loratadina não é eliminada por hemodiálise e desconhece-se se é eliminada por diálise peritoneal. O doente deverá continuar sob observação clínica após o tratamento de emergência.

O tratamento da sobredosagem com pseudoefedrina é sintomático e de suporte. Não podem ser utilizados estimulantes (analépticos). A hipertensão pode ser controlada com um fármaco alfa-bloqueante e a taquicardia com um beta-bloqueante. Podem administrar-se barbitúricos de acção rápida, diazepam ou paraldeído, para controlo das crises epiléticas. A hiperpirexia, em particular nas crianças, pode exigir tratamento através de banhos com esponja embebida em água tépida ou de um cobertor hipotérmico. O tratamento da apneia é efectuado por meio de suporte ventilatório.

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: anti-histamínicos – antagonistas H<sub>1</sub>, código ATC: R06A X13.

Grupo farmacoterapêutico: descongestionantes nasais para uso sistémico, código ATC: R01BA52

A farmacodinamia de {NOME DE FANTASIA} comprimidos é directamente proporcional à dos seus componentes.

A loratadina é um anti-histamínico tricíclico com actividade selectiva sobre os receptores H<sub>1</sub> periféricos. A loratadina não possui actividade significativa sobre os receptores-H<sub>2</sub>. Não inibe a recaptção da norepinefrina e não possui praticamente qualquer influência sobre a função cardiovascular ou sobre a actividade intrínseca do *pacemaker* cardíaco.

A loratadina não possui propriedades sedativas ou anticolinérgicas clinicamente significativas na maioria da população e quando utilizada na dosagem recomendada.

Durante o tratamento de longo prazo não ocorreram alterações clinicamente significativas nos sinais vitais, valores dos testes laboratoriais, resultados de exames físicos ou electrocardiogramas.

O sulfato de pseudoefedrina (sulfato de d-isoefedrina) é um fármaco simpaticomimético sobretudo com actividade  $\alpha$ -mimética comparativamente com a actividade  $\beta$ -mimética. O sulfato de pseudoefedrina proporciona um efeito descongestionante nasal após administração oral devido à sua actividade vasoconstritora. Possui um efeito simpaticomimético indirecto que é devido, sobretudo, à libertação de mediadores adrenérgicos das extremidades dos nervos pós-ganglionares.

A administração oral de pseudoefedrina na dose recomendada pode provocar outros efeitos simpaticomiméticos, tais como aumento da pressão arterial, taquicardia ou manifestações de excitação do sistema nervoso central.

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

**Loratadina:** Após administração oral, a loratadina é rápida e bem absorvida, sofrendo um extenso metabolismo de primeira passagem, sobretudo pelos CYP3A4 e CYP2D6. O metabolito principal-a desloratadina (DL)- é farmacologicamente activo e responsável por uma grande parte do efeito clínico. A loratadina e DL atingem concentrações plasmáticas máximas ( $T_{max}$ ) entre 1–1,5 horas e 1,5–3,7 horas após a administração, respectivamente.

Em ensaios clínicos controlados foi notificado um aumento das concentrações plasmáticas da loratadina na sequência de uso concomitante de cetoconazol, eritromicina, e cimetidina, embora sem alterações clinicamente significativas (incluindo alterações electrocardiográficas).

A loratadina liga-se fortemente às proteínas plasmáticas (97 % a 99 %) e o seu metabolito activo liga-se moderadamente (73 % a 76 %) às mesmas.

Nos indivíduos saudáveis, as semi-vidas de distribuição plasmática de loratadina e do seu metabolito activo são de cerca de 1 e 2 horas, respectivamente. As médias das semi-vidas de eliminação, são 8,4 horas (limites = 3 a 20 horas) para a loratadina e 28 horas (limites = 8,8 a 92 horas) para o metabolito activo.

Aproximadamente 40 % da dose é excretada na urina e 42 % nas fezes durante um período de 10 dias e, sobretudo, na forma de metabolitos conjugados. Aproximadamente 27 % da dose é eliminada na urina durante as primeiras 24 horas. Menos de 1 % da substância activa é excretada sob a forma activa não alterada, quer como loratadina, quer como DCL.

A biodisponibilidade da loratadina e do seu metabolito activo é proporcional à dose administrada.

O perfil farmacocinético da loratadina e dos seus metabolitos é comparável em voluntários adultos saudáveis e voluntários idosos saudáveis.

Nos doentes com insuficiência renal crónica, registou-se um aumento tanto da AUC como dos níveis plasmáticos máximos ( $C_{max}$ ) da loratadina e do seu metabolito, quando comparados com as AUCs e os níveis plasmáticos máximos ( $C_{max}$ ) de doentes com função renal normal. As semi-vidas médias de eliminação da loratadina e do seu metabolito não foram significativamente diferentes das observadas nos indivíduos saudáveis. A hemodiálise não exerce qualquer efeito sobre a farmacocinética da loratadina ou do seu metabolito activo nos doentes com insuficiência renal crónica.

Nos doentes com doença hepática alcoólica crónica, observaram-se valores duas vezes superiores na AUC e nos níveis plasmáticos máximos ( $C_{max}$ ) da loratadina, não tendo o perfil farmacocinético do metabolito activo registado alteração significativa quando comparado com o dos doentes com função hepática normal. As semi-vidas de eliminação da loratadina e do seu metabolito foram de 24 horas e 37 horas, respectivamente, tendo aumentado com a gravidade da doença hepática.

A loratadina e o seu metabolito activo são excretados no leite materno das mulheres lactantes.

Sulfato de pseudoefedrina: Após administração oral, o sulfato de pseudoefedrina é rápida e completamente absorvido. O início da acção ocorre dentro de 30 minutos e a dose de 60 mg possui uma acção descongestionante durante 4 a 6 horas. O sulfato de pseudoefedrina sofre metabolização hepática incompleta por N-desmetilação num metabolito inactivo.

O tempo de semi-vida de eliminação em seres humanos, com um pH urinário de cerca de 6, varia entre 5 a 8 horas. A substância activa e o seu metabolito são excretados na urina, sendo que 55-75 % da dose administrada é excretada na forma não alterada. A taxa de excreção é acelerada e a duração da acção é diminuída na urina ácida (pH 5). Em caso de alcalinização da urina, tem lugar uma reabsorção parcial.

Presume-se que a pseudoefedrina atravesse as barreiras placentária e hemato-encefálica.

A substância activa é excretada no leite materno das mulheres lactantes.

A ingestão concomitante de alimentos pode aumentar a quantidade de loratadina absorvida, mas sem influenciar significativamente o efeito clínico. Este facto não é observado com a pseudoefedrina.

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Os dados de segurança pré-clínica da loratadina não revelam risco especial para o ser humano, segundo estudos convencionais de segurança, farmacologia, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade e potencial carcinogénico.

Dados de toxicidade da associação: Em estudos agudos e de dose repetida, a associação de loratadina/sulfato de pseudoefedrina apresentou um baixo grau de toxicidade. A associação não apresentou toxicidade superior à dos seus componentes individuais e os efeitos observados estavam geralmente relacionados com o componente de pseudoefedrina.

Em estudos de toxicidade reprodutiva da loratadina não se observaram efeitos teratogénicos. Contudo, observou-se um prolongamento do tempo de parto e reduzida viabilidade da prole em ratos com níveis plasmáticos (AUC) 10 vezes superiores aos observados com doses clínicas.

Em estudos de toxicidade reprodutiva, a associação de loratadina/pseudoefedrina não foi teratogénica quando administrada oralmente a ratinhos nas doses de até 150 mg/kg/dia (30 vezes a dose clínica proposta) e a coelhos nas doses de até 120 mg/kg/dia (24 vezes a dose clinica proposta).

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

[Deve ser completado a nível nacional]

### **6.2 Incompatibilidades**

[Deve ser completado a nível nacional]

### **6.3 Prazo de validade**

[Deve ser completado a nível nacional]

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

[Deve ser completado a nível nacional]

## **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

[Ver Anexo I - Deve ser completado a nível nacional]

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[Ver Anexo I - Deve ser completado a nível nacional]

## **8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[Deve ser completado a nível nacional]

## **9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[Deve ser completado a nível nacional]

## **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

[Deve ser completado a nível nacional]