

## **BILAGA I**

**LÄKEMEDLENS NAMN, INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING,  
STYRKOR, LÄKEMEDELSFORM, ADMINISTRERINGSSÄTT, FÖRPACKNINGAR OCH  
FÖRPACKNINGSTORLEKAR I MEDLEMSSTATERNA**

Medlemsstat	Innehavare av godkännande för försäljning	Namn	Styrka	Läkemedelsform	Administrerings-sätt	Förpackning	Förpackningsstorlek
AU	Aesca chem.pharm. Fabrik GmbH., Badner Straße 23, A-2514 Traiskirchen, Österrike	Clarínase - Manteldragees	5 mg loratadine +120 mg pseudoephedrine	Dragerad tablett	Oral användning	Blister	10
AU	Aesca chem.pharm. Fabrik GmbH., Badner Straße 23, A-2514 Traiskirchen, Österrike	Clarínase retard Dragees	10 mg loratadine + 240 mg pseudoephedrine	Dragerad tablett	Oral användning	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)	Depottablett	Oral användning	Blister	14  10, 14, 20, 28, 30, 50, 100 – för 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)	Depottablett	Oral användning	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)	Depottablett	Oral användning	Blister	10, 14,  4, 10, 20, 28, 30, 50, 100 – för export

Medlemsstat	Innehavare av godkännande för försäljning	Namn	Styrka	Läkemedelsform	Administrerings-sätt	Förpackning	Förpackningsstorlek
FI	Schering-Plough Europe, 73, Rue De Stalle, B-1180 Brussels, Belgien	Clarínase	10 mg loratadine/ 240 mg pseudoeph- edrine	Depottablett	Oral användning	Blister	1, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 100
FR	Schering Plough 92, rue Baudin F-92307 Levallois Perret Cedex, Frankrike	CLARINASE	10 mg loratadine + 240 mg pseudo- ephedrine sulphate	Depottablett	Oral användning	Blister (PVC/Alu)	1, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 100
FR	Schering Plough 92, rue Baudin F-92307 Levallois Perret Cedex, Frankrike	CLARINASE REPETABS	5 mg loratadine + 120 mg pseudoephed rine	Tablett med modifierad frisättning	Oral användning	Blister (PVC/Alu)	10, 14, 20
FR	Schering Plough 92, rue Baudin F-92307 Levallois Perret Cedex, Frankrike	LORATADIN E/SULFATE de PSEUDOEPH EDRINE	5 mg loratadine + 120 mg pseudoephed rine	Tablett med modifierad frisättning	Oral användning	Blister (PVC/Alu)	10, 14, 20
GR	Schering Plough A.Φ.B.E.E. 63 Agiou Dimitriou GR-17456 Alimos Grekland	Clarityne D	5 + 120 mg pseudo- epinephrine sulphate	Tablett med modifierad frisättning	Oral användning	Blister	14
GR	Schering Plough A.Φ.B.E.E. 63 Agiou Dimitriou GR-17456 Alimos Grekland	Clarityne-D	10 + 240 mg pseudo- epinephrine sulphate	Depottablett	Oral användning	Blister	7, 14
IC	Schering-Plough Europe, Rue de Stalle,	Clarínase	10 mg loratadine +	Depottablett	Oral användning	Blister	10

Medlemsstat	Innehavare av godkännande för försäljning	Namn	Styrka	Läkemedelsform	Administrerings-sätt	Förpackning	Förpackningsstorlek
	B-1180 Brussels Belgien		240 mg pseudoephedrine				
<b>IT</b>	Italfarmaco SPA Via Dei Lavoratori, 54 I-20092 Cinisello Balsamo Milano Italien	Frinase	Loratadine 5 mg/pseudoep hedrine sulph 120 mg	Modified-release Dragerad tablett	Oral användning	Blister	20
<b>IT</b>	Schering Plough SPA Via Ripamonti, 89 I-20141 Milano, Italien	Clarinase	Loratadine 5 mg/pseudoep hedrine sulph 120 mg	Modified-release Dragerad tablett	Oral användning	Blister	20
<b>IT</b>	Schering Plough SPA Via Ripamonti, 89 I-20141 Milano, Italien	Narinex	Loratadine 10 mg/pseudoep hedrine sulph 240 mg	Depottablett	Oral användning	Blister (ACLAR/PE/PVC)	100
<b>IT</b>	Schering Plough SPA Via Ripamonti, 89 I-20141 Milano, Italien	Narinex	Loratadine 10 mg/pseudoep hedrine sulph 240 mg	Depottablett	Oral användning	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 Belgien	Clarinase 120/5	5 mg + 120 mg pseudoephedrine	Depottablett	Oral användning	Blister	14
<b>LU</b>	SCHERING-PLOUGH s.a. 73, Rue de Stalle	Clarinase 240/10 once	10 mg + 240 mg	Depottablett	Oral användning	Blister	7, 10, 20

Medlemsstat	Innehavare av godkännande för försäljning	Namn	Styrka	Läkemedelsform	Administrerings-sätt	Förpackning	Förpackningsstorlek
	B-1180 Brussels, Belgien	daily	pseudoephedrine				
PT	Schering-Plough Farma, Lda. Rua Agualva dos Açores 16 P-2735-557 Agualva- Cacém Portugal	Claridon	5 mg loratadine + 120 mg pseudoephedrine	Tablett med modifierad frisättning	Oral användning	Blister	14, 20
PT	Schering-Plough Farma, Lda. Rua Agualva dos Açores 16 P-2735-557 Agualva- Cacém Portugal	Claridon QD	10 mg loratadine + 240 mg pseudoephedrine	Depottablett	Oral användning	Blister	7, 14
SP	Laboratorios Lesvi S.A. C/Argent 1. Pol. Ind. Can Pelegri ES-08755 Castellbisbal, Barcelona, Spanien	Rinociveran	Loratadine 10 mg/ pseudoephedrine sulphate 240 mg	Depottablett	Oral användning	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/pseudoephedrine sulphate 120 mg	Tablett med modifierad frisättning	Oral användning	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/ pseudoephedrine 240 mg	Depottablett	Oral användning	Blister	10

**BILAGA II**

**EMEA:S VETENSKAPLIGA SLUTSATSER OCH SKÄLEN TILL ÄNDRING AV  
PRODUKTRESUMÉERNA**

## VETENSKAPLIGA SLUTSATSER

### ÖVERGRIPANDE SAMMANFATTNING AV DEN VETENSKAPLIGA UTVÄRDERINGEN AV LORATADININNEHÅLLANDE LÄKEMEDEL (se Bilaga I)

Loratadin är ett antihistaminmedel som tillhör gruppen H1-antagonister och som funnits på marknaden i många medlemsstater i minst 10 år. Pseudoefedrin är ett avsvällande näsmedel med indirekt sympatomimetisk effekt, främst genom frisättning av adrenergiska mediatorer från postganglioniska nervändar. Kombinationen av loratadin och pseudoefedrin finns på marknaden som en kombination av 5 mg loratadin/120 mg pseudoefedrin eller 10 mg loratadin/240 mg pseudoefedrin.

I början av år 1999 uppmärksammades Läkemiddelsverket på data från det svenska medicinska födelseregistret (MFR) som indikerade att användning av loratadin under graviditetens första trimester skulle kunna vara förenad med en ökad risk för hypospadi hos nyfödda gossar. Databasen innehöll 1 020 barn födda av kvinnor som rapporterade att de använt loratadin före det första besöket på mödravårdscentralen. Ytterligare utvärdering från preklinisk synpunkt och av de kliniska fallen ledde till slutsatsen att detta kan ha varit ett slumpmässigt fynd. Vidare indikerade data från en preklinisk studie ej att loratadin skulle ha någon antiandrogen effekt, vilket skulle kunna vara en möjlig mekanism.

I en analys från november 2001 verkade den tidigare signalen förstärkas. På 2 780 graviditeter med loratadinexponering förekom totalt 15 fall av hypospadi mot en förväntad incidens på 6-7 fall. Utifrån dessa data fann Läkemiddelsverket att det ej kan uteslutas att användning av loratadin under graviditetens första trimester kan vara förenad med en förhöjd risk för hypospadi.

Den 25 april 2002 tog Sverige initiativet till att hänskjuta ärendet till EMEA enligt artikel 31 i direktiv 2001/83/EG i dess senaste lydelse. Baserat på de data från det medicinska födelseregistret som ej kunde utesluta att användning av loratadin under graviditetens första trimester skulle kunna vara förenad med en ökad risk för hypospadi, ansåg Sverige att det var intressant för gemenskapen att göra en förnyad utvärdering av den fullständiga nytta-risk-profilen för loratadin, och begärde att CPMP skulle avge ett yttrande om huruvida ansökningar om och innehav av godkännanden för försäljning av loratadininnehållande läkemedel skulle beviljas, bibehållas, ändras, tillfälligt upphävas eller återkallas.

### EFFEKT

En diskussion om effekten hos loratadininnehållande läkemedel ägde rum inom CPMP baserat på utvärderingsrapporterna från rapportören och medrapportören och på de data som lagts fram av sökande/innehavare av godkännande för försäljning.

CPMP fann att loratadin har visat sig avsevärt reducera symptomen vid säsongsbunden allergisk rinit (SAR) när den åtföljs av nästäppa. Utgångspunkten för utvärderingen av effekten var i vilken mån rinit- och nästäppesyntomen minskade. Kombinationen av loratadin och pseudoefedrin var effektivare än enbart loratadin när det gällde att lindra nästäppan, effektivare än pseudoefedrin när det gäller att minska de totala symptompoängen och signifikant effektivare än placebo för minskningen av symptompoängen för SAR.

CPMP undersökte indikationen perenn allergisk rinit (PAR). Även om patofysiologin kan vara densamma som för SAR, lider PAR-patienter hela året, vilket innebär en mer kronisk användning av kombinationen loratadin och pseudoefedrin. Dessutom finns det inga data om hur lång tid som måste förflyta mellan behandlingsomgångarna för att man säkert skall veta att upprepad behandling ges på grund av nästäppa och inte på grund av beroendefenomen. Efter CPMP:s frågor om lämplig användning av kombinationsprodukten mot bakgrund av pseudoefedrins säkerhetsprofil tog de sökande/innehavarna av godkännandet för försäljning inte längre med indikationen perenn allergisk rinit i den föreslagna produktresumén som ingick i deras svar.

CPMP ifrågasatte användningen av kombinationen av loratadin och pseudoefedrin hos barn under 15 år. Barn mellan 12 och 15 år hade tagits med i de kliniska prövningarna som utvärderade kombinationens säkerhet och effekt. Men eftersom effekten och säkerheten under 12 år inte har undersökts bör en mening om detta tas med i avdelning 4.2 i produktresumén.

Utifrån de data som finns drog CPMP slutsatsen att kombinationen av loratadin och pseudoefedrin är effektiv vid symptombehandling av säsongsbetonad rinit när den åtföljs av nästäppa.

## **SÄKERHET**

CPMP gjorde en översyn av den övergripande säkerhetsprofilen för loratadininnehållande läkemedel. CPMP diskuterade säkerheten hos loratadininnehållande läkemedel med utgångspunkt i rapportörens och medrapportörens utvärderingsrapporter och på de data som lagts fram av sökande/innehavare av godkännande för försäljning.

### *Allmän säkerhet*

CPMP granskade tillgängliga data, som omfattade övergripande sammanfattningar av kliniska studier och data efter det att läkemedlet släppts ut på marknaden.

De biverkningar som var överrepresenterade för loratadin i förhållande till placebo och som var mest frekventa var somnolens, huvudvärk, ökad aptit och sömnlöshet. Andra biverkningar som rapporterades mycket sällan under perioden efter det att läkemedlet släppts ut på marknaden var anafylaktisk reaktion, yrsel, takykardi, palpitationer, nausea, muntorrhet, gastrit, onormal leverfunktion, hudutslag, alopeci och trötthet. För kombinationsläkemedlen med loratadin och pseudoefedrin är biverkningsprofilen jämförbar med loratadins när det ges enbart, utom när det gäller biverkningar som sömnsvårigheter, muntorrhet, yrsel och nervositet, som rapporteras ofta eller mycket ofta och som troligen har samband med pseudoefedrinkomponenten.

CPMP undersökte den säkra användningen av kombinationen i mer än fem dagar. De kliniska prövningarna genomfördes under 14 dagar och den övergripande incidensen av relaterade biverkningar som rapporterades under de 5 första dagarna var märkbart högre än de som rapporterades efter 5 dagar. CPMP drog slutsatsen att det i avdelning 4.2 i produktresumén skall anges att behandlingen skall vara så kortvarig som möjligt och att den inte skall fortsättas när symptomen upphört. Det skall också anges att det är tillrådligt att begränsa behandlingen till omkring 10 dagar, eftersom pseudoefedrins aktivitet minskar över tid.

Nytta-riskförhållandet för systemisk behandling med kombinationen loratadin och pseudoefedrin kontra behandling med loratadin och topisk applicering av pseudoefedrin diskuterades. CPMP ansåg att topisk applicering av pseudoefedrin också är förknippad med biverkningar, som takyfylaxi, återkommande nästäppa och medikamentell rinit, som kan begränsa användningen av topiska produkter.

CPMP undersökte risken för kramper orsakade av kärksammandragande medel. En varning fördes in i avdelning 4.4 med korshänvisning till avdelning 4.9. I varningen sägs att stimulering av centrala nervsystemet med kramper eller kardiovaskulär kollaps med åtföljande hypotension kan framkallas av sympatomimetiska aminer och att effekterna förmodligen uppträder oftare hos barn och äldre eller vid överdos.

CPMP tog upp problemen med säkerhet och lämplig användning av kombinationen av loratadin och pseudoefedrin mot bakgrund av pseudoefedrins kända farmakodynamiska effekt på hjärtat, samt problemet med efedrin och beroende och missbruk. Data som underbygger detta saknades vid normal användning (se artikel 116 i direktiv 2001/83/EG i dess senaste lydelse) och CPMP beslöt att föra in lämpliga varningar och försiktighetsmått i produktresuméerna, bland annat att indikationen skall begränsas till säsongsbunden rinit för att minska behandlingstidens längd.



## ***Hypospadi***

### Hittills genomförda studier

#### *Svenska medicinska födelseregistret (MFR)*

I Sverige registreras läkemedelsanvändning vid det första besöket på mödravårdscentralen, vilket för minst 90 % av kvinnorna äger rum före graviditetsvecka 14. Den registrerade läkemedelsanvändningen under den första trimestern förs in i MFR, och dessa data kopplas därefter till graviditetsutgången. Således registreras läkemedelsanvändningen prospektivt i förhållande till graviditetsutgången. Nästan alla förlossningar i Sverige (minst 98 %) rapporteras till MFR, dvs. cirka 90 000 om året, och databasen innehåller över 500 000 graviditeter.

I en analys av data från MFR i november 2001 identifierades 15 fall av hypospadi på 2 780 loratadinoxponerade graviditeter. Den totala prevalens av hypospadi som observerats i MFR är 2,1 per 1 000 graviditeter (pojkar och flickor). Motsvarande siffra för barn (pojkar och flickor) till mödrar som uppger att de tagit loratadin i början av graviditeten var 5,4. Den totala, justerade oddsration, stratifierad för födelseår, moderns ålder och paritet, var 2,3 [95 % CI 1,4-3,6]. Bland de 15 fallen registrerades svårighetsgraden som lätt i 11 fall, måttlig i ett fall och var inte angiven i 3 fall.

Hypospadi är en relativt vanlig missbildning. Det föreligger stora variationer i rapporterade bakgrundsincidenser. CPMP fann emellertid att den totala prevalensen av hypospadi i MFR faller inom området för de rapporterade bakgrundsincidenserna på 0,5-3 per 1 000 levande födda.

CPMP fann att de möjliga biaskällor som identifierats i MFR, inklusive felklassificeringar, skulle ge en biaspåverkan på riskuppskattningen i riktning mot 1, eller inte påverka den alls. Förekomsten av felklassificeringar bör anses bidra till signalernas styrka. Att effekten av bias orsakad av icke-differentiell felklassificering blir en underskattning av det verkliga sambandet ligger i linje med känd epidemiologisk teori och erfarenhet. Det är osannolikt att det skulle finnas någon bias i motsatt riktning, t.ex. genom registreringen av läkemedelsanvändning (utgången av graviditeten är ej känd vid tidpunkten för mödravårdsbesöket) eller genom diagnosen av hypospadi. CPMP fann att man i analyserna har korrigerat för kända confoundingfaktorer (t.ex. paritet, rökning, ålder, osv.).

#### *Andra födelseregister, databaser och fallkontrollstudier*

Data från två andra födelseregister presenterades. Tillsammans ger de information om 318 kvinnor vilka exponerades för loratadin under graviditetens första trimester. Vid en granskning upptäcktes ej några rapporter om hypospadi kopplad till loratadinbruk hos modern och inga evidens för en förhöjd frekvens av större kongenitala rubbningar hos barn till mödrar som exponerats för loratadin under den första trimestern.

CPMP fann att de anförda data från registren närmast bekräftar att loratadin ej utgör någon betydande teratogen risk. Även om något samband mellan loratadin och hypospadi ej identifierades, kan man dock inte dra slutsatsen att loratadin inte ökar frekvensen av hypospadi, eftersom antalet graviditeter i registren är för litet.

### Utgång av graviditeter hos kvinnor som tar loratadin

CPMP beaktade de spontana rapporter om loratadinanvändning under graviditet som kommit in efter det att läkemedlet släppts ut på marknaden. Ungefär 250 fall av loratadinanvändning under graviditet har rapporterats. I dessa rapporter ingår 15 hypospadifall från MFR och 8 spontana rapporter som mottogs efter det att hänskjutningsförfarandet enligt artikel 31 inlets. Med utgångspunkt i dessa rapporter och med hänsyn tagen till den uppskattade globala användningen av loratadin drog CPMP slutsatsen att data från de spontana rapporterna inte gav någon anledning till oro när det gäller loratadinanvändning under graviditet. Eftersom man å andra sidan kan förvänta sig en signifikant underrapportering, är dessa data ej tillräckligt underbyggda för att motivera slutsatsen att loratadin är säkert att använda under graviditet.

Det totala antalet graviditeter med loratadinoxponering i hela världen är inte känt men är troligen mycket stort. Om spontan rapportering gav tillförlitliga data, skulle man förvänta sig ett antal hypospadifall utifrån den ”naturliga” bakgrundsincidensen. Således visar anförda data att hypospadi

inte har spontanrapporterats som en biverkning. Således inger spontanrapporteringen en viss tillförsikt när det gäller säkerheten för loratadin under graviditet.

Tillgängliga data i den medicinska litteraturen ger ej någon indikation på en förhöjd risk för medfödda missbildningar vid användning av loratadin. Vid en sökning i publicerad litteratur påträffades varken några rapporter om hypospadi eller kongenitala missbildningar i samband med loratadin. Tre studier som jämförde utgången av loratadinexponerade graviditeter med kontroller identifierades. I allmänhet var antalet loratadinexponerade personer litet (47-93 personer), utformningen av studien varierade (prospektiv kontra retrospektiv), och informationen om studien var begränsad.

CPMP drog slutsatsen att de tre återopade studierna ej tyder på någon ökad risk för kongenitala missbildningar vid loratadinanvändning. Emellertid ligger det totala antalet loratadinexponerade kvinnor i dessa studier under 200.

### Prekliniska studier

#### *De manliga yttre könsorganens utveckling och betydelsen av androgener*

CPMP drog slutsatsen att antiandrogen aktivitet är den enda för närvarande kända icke-genetiska mekanismen för induktion av hypospadi. Icke desto mindre finns det exempel där man visat en koppling mellan hypospadi och läkemedelsintag hos människor, t.ex. insuliner och valproinsyra. I dessa fall har de möjliga mekanismerna ej fastställts, men de är sannolikt ej direkt relaterade till antiandrogen aktivitet.

Dessutom fann CPMP att det ej finns evidens från litteraturen eller andra källor till stöd för att hypospadi som inducerats via den kända mekanismen skulle kunna förekomma utan tecken på andra hormonrelaterade effekter, dvs. tecken på antiandrogen verkan.

#### *Antiandrogena endpoints i loratadinstudier*

CPMP utvärderade ett antal parametrar med inriktning på antiandrogen potential, exempelvis förekomsten av hypospadi i reproduktionstoxicitetsstudierna av loratadin. En av dessa studier var särskilt utformad för att utvärdera den potentiella antiandrogena effekten av loratadin hos nyfödda hanråttor. CPMP fann att resultaten från denna studie visade att loratadin ej påverkade utvecklingen av genitalregionen, inklusive hypospadier, hos hanråttor i F<sub>1</sub>-generationen, när råttorna exponerades under hela organogenesen och den tidiga postnatale utvecklingen (upp till dag 4 post partum). CPMP drog slutsatsen att det inte fanns någon indikation på antiandrogena effekter i de studerade endpoints.

## **ÖVERGRIPANDE SLUTSATS OM NYTTA/RISK**

CPMP drog slutsatsen att tillgängliga data för loratadin ej indikerar att substansen har vare sig genotoxisk eller antiandrogen potential.

CPMP drog slutsatsen att MFR ger en tydlig signal om att loratadinexponering under graviditet ökar risken för hypospadi. Rimliga biaseffekter som har identifierats i MFR, inklusive felklassificeringar, kan inte förklara denna signal. Prekliniska data talar emot en egentlig läkemedelseffekt. Utifrån tillgängliga data kan man alltså varken bekräfta eller utesluta ett kausalt samband. Som en försiktighetsåtgärd förordade CPMP att en ändring bör göras i produktresumén för loratadininnehållande läkemedel med innebörden att det ej är tillrådligt att använda loratadin under graviditet. Eftersom pseudoefedrin minskar maternellt blodflöde i livmodern är kombinationen av loratadin och pseudoefedrin kontraindicerat under graviditet.

CPMP drog slutsatsen att signalen skall undersökas vidare.

CPMP tog upp problemen med säkerhet och lämplig användning av kombinationen av loratadin och pseudoefedrin mot bakgrund av pseudoefedrins kända farmakodynamiska effekt på hjärtat, samt problemet med pseudoefedrin relaterat till beroende och missbruk. Data som underbygger detta saknades vid normal användning (se artikel 116 i direktiv 2001/83/EG i dess senaste lydelse) och CPMP beslöt att föra in lämpliga varningar och försiktighetsmått i produktresuméerna, bland annat att indikationen skall begränsas till säsongsbunden rinit för att minska behandlingstidens längd.

Kommittén ansåg att läkemedel som innehåller kombinationen av loratadin och pseudoefedrin är effektiva när det gäller att lindra symptom som hänger ihop med säsongsbunden allergisk rinit åtföljd av nästäppa.

Därför fann CPMP att nytta/risk-balansen för läkemedel som innehåller kombinationen av loratadin och pseudoefedrin skall vara kvar oförändrad för indikationen ”symptombehandling av säsongsbetonad rinit med nästäppa” och förordade att godkännandena för försäljning beviljas eller bibehålls i enlighet med produktresumén i bilaga III till CPMP-yttrandet, med betoning av följande:

#### Avdelning 4.6. Graviditet och amning

*”Loratadin var ej teratogent i djurstudier. Säkerheten hos {FANTASINAM} vid användning under graviditet har ej fastställts. Användningen av pseudoefedrin minskar blodflödet i moderns livmoder. Användningen av {FANTASINAMN} är kontraindicerad under graviditet.”*

### **SKÄL FÖR ÄNDRING AV PRODUKTRESUMÉERNA**

CPMP förordade att godkännandet för försäljning bibehålls för läkemedel som innehåller loratadin och pseudoefedrin i bilaga I så som den ändrats i enlighet med produktresumén i bilaga III med beaktande av följande:

- Kommittén beaktade hänskjutandet enligt artikel 31 i direktiv 2001/83/EG, i dess senaste lydelse, för loratadininnehållande läkemedel.
- Kommittén drog slutsatsen att MFR ger en underbyggd signal om att loratadinexponering under graviditet ökar risken för hypospadi. Med utgångspunkt i tillgängliga data kan ett kausalt samband varken bekräftas eller uteslutas. Som försiktighetsmått förordade CPMP att produktresumén för läkemedel som innehåller loratadin skall ändras så att det sägs att det inte är tillrådligt att använda loratadin under graviditet. Dessutom kom kommittén fram till att kombinationen av loratadin och pseudoefedrin skall vara kontraindicerad under graviditet, eftersom pseudoefedrin minskar blodflödet i moderns livmoder.
- Kommittén drog slutsatsen att signalen skall undersökas vidare.
- CPMP tog upp problemen med säkerhet och lämplig användning av kombinationen av loratadin och pseudoefedrin mot bakgrund av pseudoefedrins kända farmakodynamiska effekt på hjärtat, samt problemet med pseudoefedrin relaterat till beroende och missbruk. Data som underbygger detta saknades vid normal användning (se artikel 116 i direktiv 2001/83/EG i dess senaste lydelse) och CPMP beslöt att föra in lämpliga varningar och försiktighetsmått i produktresuméerna, vilket omfattade att indikationen för säsongsbunden rinit skall begränsas till att behandlingstidens längd skall minskas.
- Kommittén ansåg att läkemedel som innehåller kombinationen av loratadin och pseudoefedrin är effektiva när det gäller att dämpa symptom som hänger ihop med säsongsbunden allergisk rinit åtföljd av nästäppa.
- Följaktligen ansåg kommittén att nytta/riskbalansen för läkemedel som innehåller en kombination av loratadin och pseudoefedrin är oförändrad när det gäller lindring av symptom i samband med säsongsbunden allergisk rinit åtföljd av nästäppa.

## **BILAGA III**

### **PRODUKTRESUMÉ**

**Anmärkning. Denna produktresumé var bilagd till kommissionens beslut för detta hänskjutande enligt artikel 31 för loratadin och pseudoefedrin innehållande läkemedel. Texten var giltig vid detta tillfälle.**

**Efter kommissionens beslut kommer vederbörande myndigheter i medlemsländerna att uppdatera produktinformationen som erfordrigt. Därför representerar denna produktresumé inte nödvändigtvis den nuvarande texten.**

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

{EGENNAMN} 5 mg/120 mg {läkemedelsform}  
{EGENNAMN} 10 mg/240 mg {läkemedelsform}

[Se Bilaga I –Fylls i lokalt]

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

<En {läkemedelsform} innehåller 5 mg loratadin och 120 mg pseudoefedrinsulfat.>  
<En {läkemedelsform} innehåller 10 mg loratadin och 240 mg pseudoefedrinsulfat.>

[Se Bilaga I – Fylls i lokalt]

Beträffande hjälpämnen se 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

<Dragerad tablett>  
<Tablett med modifierad frisättning>  
<Depottablett>

<Beskrivning av produktens utseende fylls i lokalt >

[Se Bilaga I – Fylls i lokalt]

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

{EGENNAMN} {läkemedelsform} är avsett för symptomatisk behandling av säsongsbunden allergisk rinit i samband med nästäppa.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

#### Vuxna och barn 12 år och äldre:

<[För produkter som innehåller 10 mg/240 mg]

En {EGENNAMN} {läkemedelsform} en gång dagligen tillsammans med ett glas vatten.

{Läkemedelsformen} ska sväljas hel (utan att man krossar, bryter eller tuggar den).

{Läkemedelsformen} kan tas utan hänsyn till måltid.>

<[För produkter som innehåller 5 mg/120 mg]

En {EGENNAMN} {läkemedelsform} två gånger dagligen tillsammans med ett glas vatten.

{Läkemedelsformen} ska sväljas hel (utan att man krossar, bryter sönder eller tuggar den).

{Läkemedelsformen} kan tas utan hänsyn till måltid.>

Får ej ges till barn under 12 år eftersom säkerhet och effekt i denna population inte har fastställts än.

Behandlingstiden ska hållas så kort som möjligt och inte fortsätta efter det att symptomen har försvunnit. Det är tillrådligt att begränsa behandlingen till omkring 10 dagar, eftersom pseudoefedrins aktivitet vid kronisk administrering minskar med tiden. Efter förbättring av slemhinnesvullnaden i de övre luftvägarna kan behandlingen fortsättas med enbart en antihistamin om så krävs.

Kombinationsprodukten ska inte ges till patienter över 60 år eller till patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion (se avsnitt 4.4).

### 4.3 Kontraindikationer

{EGENNAMN} {läkemedelsform} är kontraindicerat för patienter som är överkänsliga mot någondera av dess beståndsdelar, mot något av innehållsämnen eller mot adrenerga ämnen.

Eftersom {EGENNAMN} innehåller pseudoefedrin är det också kontraindicerat hos patienter som får monoaminoxidas(MAO)-hämmare eller under 2 veckor efter upphörandet av sådan behandling, samt hos patienter med:

- glaukom med trång kammarvinkel,
- urinretention,
- hjärtkärlsjukdomar såsom ischemisk hjärtsjukdom, takyarytmi och allvarlig hypertension,
- hypertyreoidism,
- tidigare hemorragisk stroke eller med riskfaktorer som skulle kunna öka risken för hemorragisk stroke, på grund av den alfa-mimetiska aktiviteten hos kärlsammandragande medel, i kombination med kärlsammandragande medel såsom bromokriptin, pergolid, lisurid, cabergolin, ergotamin, dihydroergotamin eller något annat avsvällande medel, antingen oralt eller nasalt (fenylpropanolamin, fenylefrin, efedrin...).

<[Förs in/tas bort lokalt efter lämplighet]

Patienter som har haft svårigheter att svälja tabletter eller som har känd förträngning i övre mag-tarmregionen eller avvikande esofagusperistaltik ska inte använda den här produkten.>

{EGENNAMN} {läkemedelsform} får inte användas under graviditeten (se avsnitt 4.6).

### 4.4 Varningar och försiktighetsmått

Överskrid inte rekommenderad dosering och behandlingstid (se avsnitt 4.2).

Patienter som är 60 år eller mer upplever med större sannolikhet biverkningar av sympatomimetiska läkemedel. Säkerheten och effekten med kombinationen har inte fastställts hos denna patientgrupp och det finns otillräckligt med data för att ge riktiga dosrekommendationer. Kombinationsprodukten ska inte användas hos patienter över 60 år.

Nedsatt njur- eller leverfunktion: Säkerheten och effekten med kombinationen har inte fastställts hos patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion och det finns inte tillräckligt med data för att ge riktiga dosrekommendationer. Kombinationsprodukten ska inte användas hos patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion.

Patienten ska upplysas om att behandlingen ska avbrytas i händelse av högt blodtryck, takykardi, palpitationer eller hjärtarytmier, illamående eller något annat neurologiskt tecken (såsom huvudvärk eller ökad huvudvärk).

Stimulering av det centrala nervsystemet med konvulsioner eller hjärtstillestånd med åtföljande hypotension kan förorsakas av sympatomimetiska aminer. Dessa effekter förekommer troligen oftare hos barn, äldre eller vid överdosering. (se avsnitt 4.9)

Försiktighet ska iaktas hos patienter som får digitalis, vid hjärtarytmier, hypertension, tidigare hjärtinfarkt, diabetes mellitus, blåshalsobstruktion eller förekomst av bronkospasm i anamnesen.

Används med försiktighet hos patienter med glaukom, stenoserande magsår, pyloroduodenalobstruktion, prostatahypertrofi, blåshalsobstruktion, hjärtkärlsjukdom och ökat intraokulärt tryck.

Försiktighet ska också iakttas hos patienter som behandlas med andra sympatomimetika, inklusive slemhinneavsvällande medel, aptitnedsättande eller amfetaminliknande psykostimulantia, antihypertensiva medel, tricykliska antidepressiva och andra antihistaminer.

Försiktighet ska iakttas hos patienter med migrän som behandlas med ergotalkaloider.

Som med andra CNS-stimulerande medel medför pseudoefedrinsulfat risk för missbruk. Ökade doser kan i förlängningen ge upphov till förgiftning. Kontinuerlig användning kan medföra toleransutveckling och därmed ge ökad risk för överdosering. Depression kan uppstå vid snabbt utsättande.

Perioperativ akut hypertension kan uppkomma om flyktiga halogenerade anestetika används i samband med behandling med indirekta sympatomimetiska medel. Om kirurgiska ingrepp planeras är det därför att föredra att avbryta behandlingen 24 timmar före anestesin.

Idrottsmän ska upplysas om att behandling med pseudoefedrin kan leda till positiva dopingtest.

Intag av *{EGENNAMN}* ska inte göras minst 48 timmar före pricktest eftersom antihistaminer kan förhindra eller minska annars positiva svar på hudreaktionstest.

#### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

När loratadin ges tillsammans med alkohol erhålls inga förstärkta effekter mätt med psykomotoriska beteendestudier.

På grund av loratadins breda terapeutiska index förväntas inga kliniskt relevanta interaktioner och inga sådana har setts i genomförda kliniska studier (se avsnitt 5.2).

Samtidigt intag av monoaminoxidashämmare och sympatomimetiska läkemedel kan förorsaka allvarliga hypertensiva reaktioner.

Sympatomimetika minskar den antihypertensiva effekten av  $\alpha$ -metyldopa, mekamylamin, reserpin, veratrumalkaloider och guanetidin.

Följande kombinationer rekommenderas inte:

Bromokriptin, cabergolin, lisurid, pergolid: risk för vasokonstriktion och ökat blodtryck.

Dihydroergotamin, ergotamin, metylergometrin, (dopaminerga vasokonstriktoriska medel): risk för vasokonstriktion och ökat blodtryck.

Linezolid: risk för vasokonstriktion och ökat blodtryck.

Andra kärksammandragande orala eller nasala medel som används som slemhinneavsvällande för näsan (fenylpropanolamin, fenylefrin, efedrin...): risk för vasokonstriktion.

Antacida påskyndar upptaget av pseudoefedrinsulfat, kaolin minskar det.

#### **4.6 Graviditet och amning**

Loratadin var inte teratogent i djurstudier. Säker användning av *{EGENNAMN}* under graviditeten har inte fastställts. Användning av pseudoefedrin minskar blodflödet i livmodern. Användning av *{EGENNAMN}* är kontraindicerat under graviditeten.

*{EGENNAMN}* utsöndras i bröstmjolk, användning av *{EGENNAMN}* rekommenderas därför inte hos ammande kvinnor.

#### 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

I kliniska prövningardär körförmågan testats uppstod ingen försämring hos patienter som fick loratadin. Vissa personer blir emellertid i mycket sällsynta fall dåsiga, vilket kan påverka deras förmåga att framföra fordon eller använda maskiner.

Pseudoefedrinsulfat förväntas inte försämma den psykomotoriska förmågan.

#### 4.8 Biverkningar

<[För produkter som innehåller 10 mg/240 mg]

<b>Biverkningar som rapporterats i kliniska prövningar utöver placebo för 10 mg/240 mg {läkemedelsform}</b> mycket vanlig (> 1/10); vanlig (> 1/100, < 1/10); mindre vanlig (> 1/1000, < 1/100); sällsynt (> 1/10000, < 1/1000); mycket sällsynt (< 1/10000)	
<b>Psykiska störningar</b> Vanlig:	Anorexi, nervositet, somnolens, insomnia
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b> Vanlig:	Yrsel, hyperkinesi
<b>Autonoma nervsystemet</b> Vanliga:	Muntorrhet
<b>Hjärtat</b> Mindre vanlig:	Takykardi, palpitationer
<b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b> Mindre vanlig:	Rinit, näsblod
<b>Magtarmkanalen</b> Vanlig:	Förstoppning, illamående
<b>Hela kroppen – Allmänna symptom</b> Vanlig:	Trötthet

>

<[För produkter som innehåller 5 mg/120 mg]

<b>Biverkningar som rapporterats i kliniska prövningar utöver placebo för 5 mg/120 mg {läkemedelsform}</b> mycket vanlig (> 1/10); vanlig (> 1/100, < 1/10); mindre vanlig (> 1/1000, < 1/100); sällsynt (> 1/10000, < 1/1000); mycket sällsynt (< 1/10000)	
<b>Metabolism och nutrition</b> Vanlig:	Törst
<b>Psykiska störningar</b> Vanlig: Mycket vanlig:	Nervositet, somnolens, depression, agitation, anorexi Insomnia
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b> Mindre vanlig: Vanlig:	Konfusion, tremor Yrsel
<b>Autonoma nervsystemet</b> Mindre vanlig: Mycket vanlig:	Ökad svettning, blodvallningar, smakförändringar Muntorrhet
<b>Ögon</b> Mindre vanlig:	Onormalt tårflöde
<b>Öron och balansorgan</b> Mindre vanlig:	Tinnitus
<b>Hjärtat</b> Mindre vanlig: Vanlig:	Palpitationer Takykardi



<b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b> Mindre vanlig: Vanlig:	Näsblod Faryngit, rinit
<b>Magtarmkanalen</b> Vanlig:	Förstoppning, illamående
<b>Njurar och urinvägar</b> Mindre vanlig:	Miktionsfrekvens och miktionsrubbingar
<b>Hud och subkutan vävnad</b> Mindre vanlig:	Pruritus
<b>Hela kroppen – Allmänna symptom</b> Vanlig:	Huvudvärk, trötthet

>

Andra biverkningar som rapporterades mycket sällan efter marknadsföringen redovisas i nedanstående tabell.

<b>Immunsystemet</b>	Anafylaxi
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>	Vertigo
<b>Blodkärl</b>	Hypertension
<b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b>	Hosta, bronkospasm
<b>Lever och gallvägar</b>	Onormal leverfunktion
<b>Njurar och urinvägar</b>	Urinretention
<b>Hud och subkutan vävnad</b>	Alopeeci

Andra biverkningar som endast rapporterades för loratadin i kliniska prövningar och efter marknadsföring omfattar ökad aptit, hudutslag och gastrit.

#### 4.9 Överdoser

Tecken på överdosering är mestadels av sympatomimetisk karaktär, med undantag för lätt sedation som kan förorsakas av loratadin vid doser många gånger högre än den rekommenderade. Symptomen kan variera från CNS-depression (sedation, apné, sänkt mental uppmärksamhet, cyanos, coma, hjärtstillestånd) till CNS-stimulering (insomnia, hallucinationer, tremor, konvulsioner) med möjlig dödlig utgång. Andra symptom kan omfatta: huvudvärk, oro, miktionssvårigheter, muskelsvaghet och muskelspänningar, eufori, upphetsning, takykardi, palpitationer, törst, svettningar, illamående, kräkningar, prekordial smärta, yrsel, tinnitus, ataxi, dimsyn och förhöjt blodtryck eller blodtrycksfall. CNS-stimulering är särskilt sannolik hos barn, liksom atropinliknande symptom (muntorrhet, fixerade och dilaterade pupiller, blodvällningar, hypertermi och gastrointestinala symptom).

Behandling: I händelse av överdosering ska symptomatisk och understödjande behandling påbörjas omedelbart och pågå så länge som krävs. Adsorption av kvarvarande aktiv substans i magsäcken kan prövas genom administrering av aktivt kol uppslammat i vatten. Utför magsköljning med fysiologisk saltlösning, särskilt hos barn. Hos vuxna kan kranvatten användas. Avlägsna så mycket som möjligt av den givna mängden före nästa instillation. Loratadin avlägsnas inte genom hemodialys och det är inte känt om loratadin elimineras genom peritoneal dialys. Efter den akuta behandlingen ska patienten följas upp medicinskt.

Behandling av överdosering av pseudoefedrin är symptomatisk och understödjande. Stimulerande medel (analeptika) får inte användas. Blodtrycksstegring kan kontrolleras med en alfablockerare och takykardi med en betablockerare. Kortverkande barbiturater, diazepam eller paraldehyd kan ges för att

kontrollera kramper. Hyperpyrexia, särskilt hos barn, kan kräva behandling med baddning med ljummet vatten eller värmefilt. Apné behandlas med respiratoriskt stöd.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: antihistaminer – H<sub>1</sub> antagonist, ATC-kod: R06A X13.  
Farmakoterapeutisk grupp: Avsvällande medel, orala, ATC-kod: R01B A52.

Farmakodynamiken för {EGENNAMN} tabletter är direkt hänförlig till dess beståndsdelar.

Loratadin är en tricyklisk antihistamin med selektiv, perifer H<sub>1</sub>-receptoraktivitet. Loratadin har ingen signifikant H<sub>2</sub>-receptoraktivitet. Det hämmar inte noradrenalinupptag och har praktiskt taget ingen påverkan på hjärtfunktionen eller på intrinsisk pacemakeraktivitet.

Hos flertalet personer saknar loratadin kliniskt signifikanta sedativa eller antikolinerga egenskaper när det används i rekommenderad dos.

Under långtidsbehandling förekommer inga kliniskt signifikanta förändringar av vitala tecken, laboratorietestvärden, kroppsuundersökningar eller EKG.

Pseudoefedrin (d-isoefedrin) är ett sympatomimetiskt medel med huvudsakligen  $\alpha$ -mimetisk aktivitet jämfört med  $\beta$ -aktiviteten. Pseudoefedrin ger en avsvällande effekt i näsan efter oralt intag på grund av dess vasokonstriktiva verkan. Det har en indirekt sympatomimetisk effekt främst på grund av att adrenerga mediatorer frigörs från de postganglionära nervändarna.

Oralt intag av pseudoefedrin i rekommenderad dos kan förorsaka sympatomimetiska effekter, såsom ökat blodtryck, takykardi eller tecken på CNS-stimulering.

### 5.2 Farmakokinetiska uppgifter

Loratadin: Efter oralt intag absorberas loratadin snabbt och väl och undergår en omfattande första passage-metabolism, huvudsakligen via CYP3A4 och CYP2D6. Huvudmetaboliten - desloratadin (DL) – är farmakologiskt aktiv och svarar för en stor del av den kliniska effekten. Loratadin och DL uppnår maximala plasmakoncentrationer (T<sub>max</sub>) mellan 1–1,5 timmar respektive 1,5–3,7 timmar efter intag.

Ökad plasmakoncentration av loratadin har rapporterats efter samtidigt intag av ketokonazol, erytromycin och cimetidin i kontrollerade studier, men utan kliniskt signifikanta förändringar (inklusive EKG).

Loratadin binds i hög grad (97 % till 99 %) till plasmaproteiner. Den aktiva metaboliten binds i måttlig grad (73 % till 76 %) till plasmaproteiner.

Hos friska individer är halveringstiderna för distribution i plasma av loratadin och dess aktiva metabolit ungefär 1 respektive 2 timmar. De genomsnittliga halveringstiderna för elimination hos friska vuxna individer var 8,4 timmar (variationsvidd 3 till 20 timmar) för loratadin och 28 timmar (variationsvidd 8,8 till 92 timmar) för den aktiva metaboliten.

Omkring 40 % av dosen utsöndras i urinen och 42 % i feces under en 10-dagarsperiod och huvudsakligen i form av konjugerade metaboliter. Omkring 27 % av dosen utsöndras i urinen under de första 24 timmarna. Mindre än 1 % av den aktiva substansen utsöndras i oförändrad aktiv form som loratadin eller DL.

Biotillgänglighetsparametrar för loratadin och dess aktiva metabolit är proportionella mot dosen.

Den farmakokinetiska profilen för loratadin och dess metabolit är jämförbar hos friska vuxna försökspersoner och friska äldre försökspersoner.

Hos patienter med kroniskt nedsatt njurfunktion ökade både AUC och maximala plasmanivåer ( $C_{max}$ ) för loratadin och dess metabolit jämfört med AUC och maximala plasmanivåer ( $C_{max}$ ) hos patienter med normal njurfunktion. De genomsnittliga halveringstiderna för elimination av loratadin och dess metabolit skiljde sig inte signifikant från dem som sågs hos normala individer. Hemodialys påverkar inte farmakokinetiken för loratadin eller dess aktiva metabolit hos individer med kroniskt nedsatt njurfunktion.

Hos patienter med kronisk alkoholrelaterad leversjukdom var AUC och maximala plasmanivåer ( $C_{max}$ ) av loratadin fördubblade medan den farmakokinetiska profilen för den aktiva metaboliten inte var signifikant förändrad jämfört med den hos patienter med normal leverfunktion. Halveringstiden för elimination av loratadin och dess metabolit var 24 timmar respektive 37 timmar och ökade med ökande grad av leversjukdom.

Loratadin och dess aktiva metabolit utsöndras i bröstmjölk hos ammande kvinnor.

Pseudoefedrinsulfat: Efter oralt intag absorberas pseudoefedrin snabbt och fullständigt. Effekten sätter in inom 30 minuter och en dos på 60 mg har en avsvällande effekt som varar i 4 till 6 timmar. Pseudoefedrinsulfat undergår ofullständig metabolism i levern genom N-demetylering till en inaktiv metabolit.

Halveringstiden för elimination hos människa vid ett ungefärligt pH i urinen på 6 varierar mellan 5 och 8 timmar. Den aktiva substansen och dess metabolit utsöndras i urinen, 55-75 % av givna dos utsöndras oförändrad. Utsöndringshastigheten ökar och effektdurationen minskar i sur urin (pH 5). Vid alkalisering av urinen sker en partiell resorption.

Pseudoefedrin antas passera placentabarriären och blodhjärnbarriären.

Den aktiva substansen utsöndras i bröstmjölk hos ammande kvinnor.

Föda kan öka upptaget av loratadin, men utan kliniskt signifikant effekt. Detta ses inte med pseudoefedrin.

### 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Prekliniska data för loratadin visar inte på någon särskild risk baserat på gängse studier av säkerhet, farmakologi, toxicitet vid upprepad dos, gentoxicitet och karcinogenicitet.

Toxicitet för kombinationen: I akuta studier och studier med upprepad dosering uppvisade kombinationen loratadin/pseudoefedrinsulfat låg toxicitet. Kombinationen var inte mer toxisk än dess individuella beståndsdelar och de effekter som sågs var i allmänhet relaterade till pseudoefedrin.

I reproduktionstoxikologiska studier av loratadin sågs inga teratogena effekter. Förlängt värkarbete och nedsatt livsduglighet hos avkomman sågs emellertid hos råttor vid plasmanivåer (AUC) som var 10 gånger dem som uppnås vid kliniska doser.

I reproduktionstoxicitetsstudier var kombinationen loratadin/pseudoefedrin inte teratogent när det gavs till råttor i doser upp till 150 mg/kg/dag (30 gånger den föreslagna kliniska dosen) och kanin i doser upp till 120 mg/kg/dag (24 gånger den föreslagna kliniska dosen).

## 6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

### 6.1 Förteckning över hjälpämnen

[Fylls i lokalt]

## **6.2 Blandbarhet**

[Fylls i lokalt]

## **6.3 Hållbarhet**

[Fylls i lokalt]

## **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

[Fylls i lokalt]

## **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

[Se Bilaga I - Fylls i lokalt]

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

[Se Bilaga I - Fylls i lokalt]

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

[Fylls i lokalt]

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

[Fylls i lokalt]

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

[Fylls i lokalt]