

ANEXO I

RELACIÓN DE LOS NOMBRES DE LOS MEDICAMENTOS, TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN, DOSIS, FORMAS FARMACÉUTICAS, VÍA DE ADMINISTRACIÓN, PRESENTACIÓN Y TAMAÑOS DEL ENVASE EN LOS ESTADOS MIEMBROS

Estado miembro	Titular de la autorización de comercialización	Nombre del producto	Dosis	Forma farmacéutica	Vía de administración	Presentación	Tamaño del envase
AU	Aesca chem.pharm. Fabrik GmbH., Badner Straße 23, A-2514 Traiskirchen, Austria	Clarinase - Manteldragees	5 mg loratadine +120 mg pseudoephedrine	Comprimido recubierto	Vía oral	Blister	10
AU	Aesca chem.pharm. Fabrik GmbH., Badner Straße 23, A-2514 Traiskirchen, Austria	Clarinase retard Dragees	10 mg loratadine + 240 mg pseudoephedrine	Comprimido recubierto	Vía oral	Blister	10
BE	Schering Plough N.V. Rue de Stalle 73 B-1180 Brussels Bélgica	Clarinase 120/5 (Repetabs)	5 mg loratadine (+ Pseudo- ephedrine sulfate 120 mg)	Comprimido de liberación prolongada	Vía oral	Blister	14 10, 14, 20, 28, 30, 50, 100 – para exportación
BE	Schering Plough N.V. Rue de Stalle 73 B-1180 Brussels Bélgica	Clarinase 240/10 once daily	10 mg loratadine (+ Pseudo- ephedrine sulfate 240 mg)	Comprimido de liberación prolongada	Vía oral	Blister	1, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 100
BE	Schering Plough N.V. Rue de Stalle 73 B-1180 Brussels Bélgica	Prospel	5 mg loratadine (+ Pseudo- ephedrine sulfate 120 mg)	Comprimido de liberación prolongada	Vía oral	Blister	10, 14, 4, 10, 20, 28, 30, 50, 100 – para exportación
FI	Schering-Plough Europe, 73, Rue De Stalle, B-1180 Brussels, Bélgica	Clarinase	10 mg loratadine/ 240 mg pseudoephedrine	Comprimido de liberación prolongada	Vía oral	Blister	1, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 100
FR	Schering Plough 92, rue Baudin F-92307 Levallois Perret Cedex, Francia	CLARINASE	10 mg loratadine + 240 mg pseudo- ephedrine sulphate	Comprimido de liberación prolongada	Vía oral	Blister (PVC/Alu)	1, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 100

Estado miembro	Titular de la autorización de comercialización	Nombre del producto	Dosis	Forma farmacéutica	Vía de administración	Presentación	Tamaño del envase
FR	Schering Plough 92, rue Baudin F-92307 Levallois Perret Cedex, Francia	CLARINASE REPETABS	5 mg loratadine + 120 mg pseudoephedrine	Comprimido de liberación modificada	Vía oral	Blister (PVC/Alu)	10, 14, 20
FR	Schering Plough 92, rue Baudin F-92307 Levallois Perret Cedex, Francia	LORATADINE/ SULFATE de PSEUDOEPHEDRINE	5 mg loratadine + 120 mg pseudoephedrine	Comprimido de liberación modificada	Vía oral	Blister (PVC/Alu)	10, 14, 20
GR	Schering Plough A.Φ.B.E.E. 63 Agiou Dimitriou GR-17456 Alimos Grecia	Clarityne D	5 + 120 mg pseudo- epinephrine sulphate	Comprimido de liberación modificada	Vía oral	Blister	14
GR	Schering Plough A.Φ.B.E.E. 63 Agiou Dimitriou GR-17456 Alimos Grecia	Clarityne-D	10 + 240 mg pseudo- epinephrine sulphate	Comprimido de liberación prolongada	Vía oral	Blister	7, 14
IC	Schering-Plough Europe, Rue de Stalle, B-1180 Brussels Bélgica	Clarínase	10 mg loratadine + 240 mg pseudoephedrine	Comprimido de liberación prolongada	Vía oral	Blister	10
IT	Italfarmaco SPA Via Dei Lavoratori, 54 I-20092 Cinisello Balsamo Milano Italia	Frínase	Loratadine 5 mg/pseudo ephedrine sulph 120 mg	Comprimido recubierto de liberación modificada	Vía oral	Blister	20
IT	Schering Plough SPA Via Ripamonti, 89 I-20141 Milano, Italia	Clarínase	Loratadine 5 mg/pseudo ephedrine sulph 120 mg	Comprimido recubierto de liberación modificada	Vía oral	Blister	20

Estado miembro	Titular de la autorización de comercialización	Nombre del producto	Dosis	Forma farmacéutica	Vía de administración	Presentación	Tamaño del envase
IT	Schering Plough SPA Via Ripamonti, 89 I-20141 Milano, Italia	Narinex	Loratadine 10 mg/pseudo ephedrine sulph 240 mg	Comprimido de liberación prolongada	Vía oral	Blister (ACLAR/PE/PV C)	100
IT	Schering Plough SPA Via Ripamonti, 89 I-20141 Milano, Italia	Narinex	Loratadine 10 mg/pseudo ephedrine sulph 240 mg	Comprimido de liberación prolongada	Vía oral	Blister (ACLAR/PE/PV C)	1, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50
LU	SCHERING-PLOUGH s.a. 73, Rue de Stalle B-1180 Brussels Bélgica	Clarinase 120/5	5 mg + 120 mg pseudoephe drine	Comprimido de liberación prolongada	Vía oral	Blister	14
LU	SCHERING-PLOUGH s.a. 73, Rue de Stalle B-1180 Brussels, Bélgica	Clarinase 240/10 once daily	10 mg + 240 mg pseudoephe drine	Comprimido de liberación prolongada	Vía oral	Blister	7, 10, 20
PT	Schering-Plough Farma, Lda. Rua Agualva dos Açores 16 P-2735-557 Agualva- Cacém Portugal	Claridon	5 mg loratadine + 120 mg pseudo- ephedrine	Comprimido de liberación modificada	Vía oral	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 pseudo- ephedrine	Comprimido de liberación prolongada	Vía oral	Blister	7, 14
SP	Laboratorios Lesvi S.A. C/Argent 1. Pol. Ind. Can Pegri ES-08755 Castellbisbal, Barcelona, España	Rinociveran	Loratadine 10 mg/ pseudoephe drine sulphate 240 mg	Comprimido de liberación prolongada	Vía oral	Blister (PVC/AL)	10

Estado miembro	Titular de la autorización de comercialización	Nombre del producto	Dosis	Forma farmacéutica	Vía de administración	Presentación	Tamaño del envase
SP	Schering-Plough S.A. Km 36 Carret Nacional 1 ES-28750 San Agustin de Guadalix Madrid, España	Narine Repetabs	Loratadina 5 mg/pseudo ephedrine sulphate 120 mg	Comprimido de liberación modificada	Vía oral	Blister	20
SP	Schering-Plough S.A. Km 36 Carret Nacional 1 ES-28750 San Agustin de Guadalix Madrid, España	Narine Retard	Loratadina 10 mg/ pseudoephedrine 240 mg	Comprimido de liberación prolongada	Vía oral	Blister	10

ANEXO II

CONCLUSIONES CIENTÍFICAS Y MOTIVOS DE LA MODIFICACIÓN DEL RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO PRESENTADAS POR LA EMEA

CONCLUSIONES CIENTÍFICAS

RESUMEN GENERAL DE LA EVALUACIÓN CIENTÍFICA DE LOS MEDICAMENTOS QUE CONTIENEN LORATADINA Y PSEUDOEFEDRINA (Véase Anexo I)

La loratadina es un compuesto antihistamínico perteneciente al grupo de los antagonistas H-1 y se comercializa en muchos Estados miembros desde hace por lo menos 10 años. La pseudoefedrina es un descongestionante nasal que ejerce sus efectos simpatomiméticos con carácter indirecto, preponderantemente mediante la liberación de mediadores adrenérgicos procedentes de las terminaciones postgangliónicas de los nervios. La combinación de loratadina y pseudoefedrina se comercializa como combinación de 5 mg de loratadina/120 mg de pseudoefedrina, o 10 mg de loratadina/240 mg de pseudoefedrina.

A principios de 1999, la Agencia del Medicamento de Suecia (AMS) tuvo conocimiento de determinados datos del Registro Médico de Nacimientos Sueco (RMNS) según los cuales la utilización de loratadina durante el primer trimestre del embarazo podía asociarse a un aumento del riesgo de hipospadias en el recién nacido varón. La base de datos comprendía 1.020 niños nacidos de mujeres que habían comunicado el uso de loratadina antes de la primera visita prenatal. La evaluación posterior desde un punto de vista preclínico y de todos los casos clínicos llevó a la conclusión de que podía tratarse de un hallazgo aleatorio. Por otra parte, los datos de un estudio preclínico no indicaban que la loratadina tuviera un efecto antiandrogénico, que podría ser uno de los mecanismos posibles.

En un análisis realizado en noviembre de 2001, ese indicio previo pareció reforzarse. En los 2.780 embarazos expuestos hubo en total 15 casos de hipospadias, frente a una incidencia esperada de 6-7 casos. Basándose en esos datos, la AMS consideró que no podía descartarse que el uso de loratadina durante el primer trimestre del embarazo se asociara a un aumento del riesgo de hipospadias.

El 25 de abril de 2002, Suecia solicitó a la EMEA una remisión de conformidad con el artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE, modificada. Basándose en los datos del Registro Médico de Nacimientos de Suecia, según los cuales no podía descartarse que el uso de loratadina durante el primer trimestre del embarazo se asociara a un aumento del riesgo de hipospadias, Suecia consideraba que los intereses de la Comunidad exigían una reevaluación de la relación completa entre beneficio y riesgo de la loratadina y solicitaba al CPMP que emitiera un dictamen indicando si procedía conceder, mantener, modificar, suspender o retirar las solicitudes y las autorizaciones de comercialización de los medicamentos que contienen loratadina.

EFICACIA

El CPMP examinó la eficacia de los medicamentos que contienen loratadina basándose en los informes de evaluación del ponente y el ponente adjunto, así como en los datos presentados por los solicitantes/titulares de las autorizaciones de comercialización.

El CPMP considera demostrado que la loratadina reduce significativamente los síntomas de rinitis alérgica (RA), incluida la rinitis alérgica estacional (RAE) cuando se presenta acompañada de congestión nasal. La eficacia se evaluó basándose en la reducción de todos los síntomas de rinitis y de congestión nasal. La combinación de loratadina y pseudoefedrina fue más eficaz que loratadina sola para mejorar la congestión nasal, más eficaz que pseudoefedrina sola para reducir los síntomas totales y más eficaz que placebo para reducir los síntomas de SAR.

El CPMP expresó dudas sobre la indicación “Rinitis alérgica Perenne” (PAR) Aunque la patofisiología puede ser la misma que para el SAR, los pacientes afectados de PAR la padecen todo el año, lo que implica un uso más crónico de la combinación de loratadina y pseudoefedrina. Por otra parte, no existen datos disponibles sobre el lapso de tiempo entre las series de tratamiento necesarias para garantizar que la reaparición de la terapia está inducida por síntomas de congestión y no guarda relación con ningún fenómeno de dependencia. Como resultado de las preguntas del CPMP relativas al uso apropiado del producto combinado, a la luz del perfil de seguridad de pseudoefedrina, los solicitantes/titulares de las autorizaciones de comercialización no siguieron incluyendo la indicación “rinitis alérgica perenne” en el RCP propuesto remitido como parte de sus respuestas.

El CPMP puso en entredicho la conveniencia del uso de la combinación de loratadina y pseudoefedrina en niños menores de 15 años. Se habían incluido niños entre 12 y 15 años en los ensayos clínicos que evaluaban la seguridad y eficacia de la combinación. No obstante, puesto que no se ha estudiado la eficacia y seguridad de los niños menores de 12 años, deberá añadirse una frase que haga referencia a ello en la sección 4.2 del RCP.

Tras considerar los datos disponibles, el CPMP ha concluido que la combinación de loratadina y pseudoefedrina es eficaz para el alivio de los síntomas asociados a la rinitis alérgica estacional cuando va acompañada de congestión nasal.

SEGURIDAD

El CPMP ha analizado el perfil general de seguridad de los medicamentos que contienen loratadina. El examen de la seguridad de estos medicamentos se ha basado en los informes de evaluación del ponente y del ponente adjunto, así como en los datos presentados por los solicitantes/titulares de las autorizaciones de comercialización.

Seguridad general

El CPMP ha revisado los datos disponibles, que incluyen resúmenes generales de estudios clínicos y datos posteriores a la comercialización.

Las reacciones adversas más frecuentes declaradas sobre loratadina con más incidencia que sobre placebo son: somnolencia, cefalea, aumento del apetito e insomnio. Otras reacciones adversas declaradas en casos muy raros durante el período posterior a la comercialización son: anafilaxis, mareo, taquicardia, palpitaciones, náuseas, sequedad de boca, gastritis, alteración de la función hepática, erupción cutánea, alopecia y fatiga. Para los productos que combinan loratadina y pseudoefedrina el perfil de efectos adversos es comparable al de loratadina sola, excepto en el caso de efectos adversos como insomnio, sequedad de boca, mareo y nerviosismo, que son comunicados con frecuencia o mucha frecuencia, y probablemente estén causados por la pseudoefedrina.

El CPMP manifiesta serias dudas sobre la seguridad de tomar la combinación durante más de 5 días. Los ensayos clínicos se llevaron a cabo durante 14 días y la incidencia global de los efectos adversos comunicados durante los primeros 5 días fue apreciablemente superior a la de los comunicados pasados cinco días. El CPMP extrajo la conclusión que en la sección 4.2 del RCP deberá incluirse una frase de advertencia: “la duración del tratamiento deberá ser lo más breve posible y el tratamiento no deberá continuarse una vez desaparecidos los síntomas”. También deberá decirse que es recomendable limitar el tratamiento a unos 10 días, puesto que la actividad de la pseudoefedrina disminuye con el tiempo.

Se debatió el beneficio/riesgo del tratamiento sistémico con la combinación de loratadina y pseudoefedrina, frente a un tratamiento con loratadina y una aplicación tópica de pseudoefedrina. El CPMP consideró que la aplicación tópica de pseudoefedrina también está asociada con efectos adversos como taquifilaxis, congestión de rechazo y rinitis medicamentosa, que podrían limitar el uso de los productos tópicos.

El CPMP pone en duda el riesgo de convulsiones inducido por los vasoconstrictores. En la sección 4.4 se incluyó una advertencia, con una referencia cruzada a la sección 4.9, afirmándose que la estimulación del sistema nervioso central con convulsiones o el fallo cardiovascular acompañado de hipotensión, podrían estar provocados por aminas simpatomiméticas, y que es más probable que estos efectos se produzcan en niños, ancianos, o en casos de sobredosis.

El CPMP abordó los problemas relativos a un uso seguro y adecuado de la combinación de loratadina y pseudoefedrina a la luz del efecto farmacodinámico conocido de la pseudoefedrina sobre el corazón, y el problema que plantea la pseudoefedrina en términos de dependencia y adicción. Faltan datos que demuestren la existencia de estos problemas en condiciones normales de uso, en el contexto de lo que exige el Artículo 116 de la Directiva 2001/83/CE, modificada, por lo que el CPMP acordó la introducción en el RCP de las advertencias y precauciones pertinentes, entre otras la limitación de la indicación a “rinitis alérgica” para reducir la duración del tratamiento.

Hipospadias

Estudios realizados hasta la fecha

Registro Médico de Nacimientos Sueco (RMNS)

En Suecia, el uso de medicamentos se registra en la primera visita prenatal, que en el caso de por lo menos el 90 % de las mujeres gestantes tiene lugar antes de la semana 14 de embarazo. El uso de medicamentos durante el primer trimestre se registra en el RMNS y esos datos se cruzan posteriormente con el desenlace de la gestación. Así, el consumo del medicamento queda registrado antes del resultado del embarazo. Casi todos los partos (al menos el 98 %) que tienen lugar en Suecia quedan registrados en el RMNS, lo que supone cerca de 90.000 nacimientos al año, y la base de datos contiene más de 500.000 embarazos.

En un análisis de los datos procedentes del RMNS en noviembre de 2001, se identificaron 15 casos de hipospadias entre 2.780 embarazos expuestos a loratadina. La prevalencia total de hipospadias en el RMNS era de 2,1 por cada 1.000 embarazos (niños y niñas). La cifra correspondiente en niños y niñas nacidos de madres que habían comunicado el uso de loratadina en los primeros meses de embarazo era de 5,4. La *odds ratio* total ajustada, estratificada para tener en cuenta el año de nacimiento, la edad y el número de partos de la madre, era de 2,3 [IC del 95 % 1,4-3,6]. De los 15 casos de hipospadias identificados, 11 fueron registrados como leves, 1 como moderado, y no se registró la gravedad en tres casos.

Hipospadias es una malformación relativamente frecuente. Se observa una gran variación en su incidencia general declarada; sin embargo, el CPMP ha observado que su prevalencia total en el RMNS se corresponde con la incidencia general declarada, que varía entre 0,5 y 3 por cada 1.000 nacidos vivos.

El CPMP considera que los posibles sesgos que se han identificado en el RMNS, como los errores de clasificación, podrían sesgar la estimación del riesgo hacia 1 o no afectarla en absoluto. La existencia de errores de clasificación debe considerarse como un factor contribuyente a la fuerza del indicio. La teoría y la experiencia epidemiológicas conocidas indican que el sesgo no diferencial por errores de clasificación subestima la asociación real. Es improbable que haya un sesgo en la dirección contraria, derivado por ejemplo del registro del uso del medicamento (el desenlace del embarazo no se conoce en el momento de la visita prenatal) o del diagnóstico de hipospadias. El CPMP ha comprobado que en los análisis se han corregido los factores de confusión conocidos (p. ej., número de partos, tabaquismo, edad, etc.).

Otros registros de nacimientos, bases de datos y estudios de casos y controles

Se presentaron datos procedentes de otros dos registros de nacimientos. En conjunto reflejaban la experiencia de 318 mujeres expuestas a loratadina durante el primer trimestre del embarazo. El examen no reveló ningún caso de hipospadias asociado al uso de loratadina por la madre, ni tampoco evidencias de una mayor tasa de anomalías congénitas graves en los niños nacidos de madres expuestas a loratadina durante el primer trimestre.

El CPMP considera que los datos de registros presentados tienden a confirmar que la loratadina no representa un riesgo teratogénico importante. Ahora bien, aunque no se haya constatado ninguna asociación entre la loratadina y casos de hipospadias, no puede descartarse que aquélla aumente la tasa de hipospadias, dado el escaso número de embarazos recogidos en los registros.

Desenlace de los embarazos de mujeres expuestas a loratadina

El CPMP ha considerado también las notificaciones espontáneas de uso de loratadina en el embarazo durante el período posterior a su comercialización. Se han notificado aproximadamente 250 casos de uso de loratadina durante el embarazo. Entre ellos se encuentran los 15 casos de hipospadias del RMNS y 8 notificaciones espontáneas recibidas después de iniciarse el procedimiento de remisión de conformidad con el artículo 31. Basándose en estos informes y teniendo en cuenta el uso estimado de loratadina en todo el mundo, el CPMP ha concluido que los datos de las notificaciones espontáneas no plantean problemas respecto al uso de loratadina durante el embarazo. Por otra parte, considerando que cabe esperar una tasa de infranotificación importante, esos datos no tienen la solidez suficiente para concluir que el uso de loratadina durante el embarazo sea seguro.

No se conoce el número total de embarazos expuestos a loratadina en todo el mundo, pero probablemente es elevado. Si las notificaciones espontáneas proporcionaran datos fiables, se habrían observado varios casos de hipospadias basándose en la incidencia “natural” general. A este respecto, los datos presentados indican que no se han notificado espontáneamente casos de hipospadias como reacción adversa a un medicamento. Por tanto, las notificaciones espontáneas suponen una garantía menor de la seguridad del uso de loratadina durante el embarazo.

La información disponible en la bibliografía médica no indica un aumento del riesgo de malformaciones congénitas con el uso de loratadina. En una búsqueda de la bibliografía publicada no se han detectado informes de hipospadias ni de malformaciones congénitas asociadas a loratadina. Se han localizado tres estudios que comparan el desenlace de los embarazos expuestos a loratadina con controles. En general, en ellos el número de mujeres expuestas a loratadina es pequeño (entre 47 y 93 mujeres), el diseño es variable (en unos casos es prospectivo y en otros retrospectivo) y se dan pocos detalles sobre los estudios.

El CPMP ha concluido que ninguno de esos tres estudios demuestra un aumento del riesgo de malformaciones congénitas con el uso de loratadina. Ahora bien, el número total de mujeres expuestas a loratadina en ellos no llega a las 200.

Estudios preclínicos

Desarrollo externo de las gónadas masculinas e importancia de los andrógenos

El CPMP ha concluido que la actividad antiandrogénica es el único mecanismo no genético conocido actualmente como inductor de hipospadias. No obstante, en el ser humano se han demostrado casos de asociación entre el hipospadias y el uso de ciertos medicamentos, como las insulinas y el ácido valproico. Aunque no se han establecido los posibles mecanismos, es probable que no tengan una relación directa con la actividad antiandrogénica.

Más aún, el CPMP considera que no existen evidencias procedentes de la bibliografía o de otras fuentes que apoyen que el hipospadias inducido por el mecanismo conocido pueda producirse sin signos de otros efectos relacionados hormonalmente, como ocurre con los signos de efectos antiandrogénicos.

Criterios de valoración antiandrogénicos en los estudios de loratadina

El CPMP ha evaluado varios parámetros referentes al potencial antiandrogénico, entre ellos el hipospadias, en los estudios de toxicidad sobre la reproducción con loratadina. Uno de esos estudios se había diseñado expresamente para evaluar el posible efecto antiandrogénico de la loratadina en crías de ratas macho. El CPMP considera que los resultados de este estudio demuestran que la loratadina no afecta al desarrollo del tracto genital F₁ masculino, incluido el hipospadias, en ratas expuestas durante toda la organogénesis ni al desarrollo postnatal precoz (hasta 4 días después del parto). El CPMP ha concluido que no existe ningún indicio de efectos antiandrogénicos en los criterios de valoración estudiados.

CONCLUSIONES GENERALES SOBRE LA RELACIÓN ENTRE BENEFICIO Y RIESGO

El CPMP concluye que los datos disponibles sobre la loratadina no indican que el compuesto presente potencial genotóxico o antiandrogénico.

El CPMP concluye que el RMNS proporciona un indicio sólido de que la exposición a loratadina durante el embarazo aumenta el riesgo de hipospadias. Los sesgos razonables que se han identificado en el RMNS, tales como los errores de clasificación, no pueden explicar la existencia de ese indicio. Los datos preclínicos no apoyan un verdadero efecto del medicamento. Por consiguiente, tras examinar los datos disponibles, no puede confirmarse ni descartarse una relación causal. Como medida de precaución, el CPMP ha recomendado que se modifique el RCP de los medicamentos que contienen loratadina para declarar que no se recomienda el uso de loratadina durante el embarazo. Puesto que la pseudoefedrina disminuye el flujo sanguíneo en el útero materno, la combinación de loratadina y pseudoefedrina está contraindicada durante el embarazo.

El CPMP concluye que debe investigarse más a fondo ese indicio.

El CPMP abordó los problemas relativos a un uso seguro y adecuado de la combinación de loratadina y pseudoefedrina a la luz del efecto farmacodinámico conocido de la pseudoefedrina sobre el corazón, y el problema que plantea la pseudoefedrina en términos de dependencia y adicción. Faltan datos que demuestren la existencia de estos problemas en condiciones normales de uso, en el contexto de lo que exige el Artículo 116 de la Directiva 2001/83/CE, modificada, por lo que el CPMP acordó la introducción de advertencias y precauciones adecuadas en el RCP, entre otras la limitación de la indicación “rinitis alérgica” para reducir la duración del tratamiento.

El Comité considera que los medicamentos que contienen loratadina y pseudoefedrina son eficaces para el alivio de los síntomas asociados a rinitis alérgica acompañada de congestión nasal.

Por consiguiente, el CPMP considera que la relación entre beneficio y riesgo de los medicamentos que contienen una combinación de loratadina y pseudoefedrina es favorable para la indicación “alivio de los síntomas asociados a la rinitis alérgica acompañada de congestión nasal” y recomienda el mantenimiento o la concesión de las autorizaciones de comercialización conforme al Resumen de las Características del Producto que se recoge en el Anexo III del Dictamen del CPMP, haciendo hincapié en lo siguiente:

Sección 4.6. Embarazo y lactancia

“La loratadina no ha mostrado efectos teratogénicos en estudios animales. No se ha establecido la seguridad del uso de {NOMBRE COMERCIAL} durante el embarazo. El uso de pseudoefedrina disminuye el flujo de sangre en el útero materno. Por consiguiente, el uso de {NOMBRE COMERCIAL} está contraindicado durante el embarazo.”

MOTIVOS DE LA MODIFICACIÓN DEL RESUMEN DE CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Considerando lo siguiente:

- El Comité ha examinado la remisión efectuada conforme al artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE, modificada, respecto a los medicamentos que contienen loratadina;
- El Comité ha concluido que el RMNS proporciona un indicio sólido de que la exposición a loratadina durante el embarazo aumenta el riesgo de hipospadias. Basándose en los datos disponibles, no puede confirmarse ni descartarse una relación causal. Como medida de precaución, el CPMP ha recomendado que se modifique el RCP de los medicamentos que contienen loratadina para declarar que no se recomienda el uso de loratadina durante el embarazo; además, el Comité llegó a la conclusión de que, dado que la pseudoefedrina disminuye el flujo de sangre en el útero materno, el uso en combinación de loratadina y pseudoefedrina está contraindicado durante el embarazo;
- El Comité ha concluido que ese indicio debe investigarse más a fondo;
- El CPMP abordó los problemas relativos a un uso seguro y adecuado de la combinación de

loratadina y pseudoefedrina a la luz del efecto farmacodinámico conocido de la pseudoefedrina sobre el corazón, y el problema que plantea la pseudoefedrina en términos de dependencia y adicción. Faltan datos que demuestren la existencia de estos problemas en condiciones normales de uso, en el contexto de lo que exige el Artículo 116 de la Directiva 2001/83/CE, modificada, por lo que el CPMP acordó la introducción de advertencias y precauciones adecuadas en el RCP, entre otras la limitación de la indicación “rinitis alérgica” para reducir la duración del tratamiento.

- El Comité considera que los medicamentos que contienen loratadina y pseudoefedrina son eficaces para el alivio de los síntomas asociados a la rinitis alérgica acompañada de congestión nasal.
- En consecuencia, el Comité considera que el balance beneficio/riesgo de los medicamentos que contienen loratadina y pseudoefedrina siguen siendo eficaces para el alivio de los síntomas asociados a la rinitis alérgica acompañada de congestión nasal.

El CPMP recomienda en consecuencia que se mantengan las autorizaciones de comercialización para los medicamentos que contienen loratadina y pseudoefedrina que figuran en el Anexo I modificado, cuyo Resumen de las Características del Producto se recoge en el Anexo III.

ANEXO III

Nota: Este RCP es el que estaba anexo a la Decisión de la Comisión de esta remisión conforme al Artículo 31 de los medicamentos que contienen loratadina y pseudoefedrina. Los textos eran correctos en ese momento.

Después de la Decisión de la Comisión, las autoridades competentes de los Estados Miembros actualizarán convenientemente la información del producto. Por tanto, este RCP puede no representar necesariamente el texto actual.

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

{NOMBRE COMERCIAL} 5 mg/120 mg {forma farmacéutica}
{NOMBRE COMERCIAL} 10 mg/240 mg {forma farmacéutica}

[Véase el Anexo I – Será cumplimentado a nivel nacional]

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

<Cada {forma farmacéutica} contiene 5 mg de loratadina y 120 mg de sulfato de pseudoefedrina.>
<Cada {forma farmacéutica} contiene 10 mg de loratadina y 240 mg de sulfato de pseudoefedrina.>

[Véase el Anexo I – Será cumplimentado a nivel nacional]

Lista de excipientes, en 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

<Comprimido recubierto>
<Comprimido de liberación modificada>
<Comprimido de liberación prolongada>

<La descripción visual del producto será cumplimentada a nivel nacional>

[Véase el Anexo I – Será cumplimentado a nivel nacional]

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

{NOMBRE COMERCIAL} {forma farmacéutica} está indicado para el tratamiento sintomático de la rinitis alérgica estacional cuando se acompaña de congestión nasal.

4.2 Posología y forma de administración

Adultos y niños de edad igual o superior a 12 años:

<[Para productos que contienen 10 mg/240 mg]

Un {NOMBRE COMERCIAL} {forma farmacéutica} una vez al día con un vaso de agua. La {forma farmacéutica} debe tragarse entera (sin triturarla, romperla o masticarla). La {forma farmacéutica} se puede tomar con independencia de las comidas.>

<[Para productos que contienen 5 mg/120 mg]

Un {NOMBRE COMERCIAL} {forma farmacéutica} dos veces al día con un vaso de agua. La {forma farmacéutica} debe tragarse entera (sin triturarla, romperla o masticarla). La {forma farmacéutica} se puede tomar con independencia de las comidas.>

No administrar a niños de edad inferior a 12 años, ya que todavía no se ha establecido la seguridad y la eficacia en esta población.

La duración del tratamiento deberá ser lo más corta posible y no deberá continuarse después de que los síntomas hayan desaparecido. Es aconsejable limitar el tratamiento a unos 10 días, ya que durante la administración crónica la actividad de pseudoefedrina disminuye con el tiempo. Tras la mejora de la congestión de la mucosa de las vías respiratorias altas, se puede mantener el tratamiento con un antihistamínico solo, en caso necesario.

Esta combinación no deberá administrarse a pacientes de edad superior a 60 años o a pacientes con insuficiencia renal o hepática (véase el apartado 4.4).

4.3 Contraindicaciones

{NOMBRE COMERCIAL} {forma farmacéutica} está contraindicado en pacientes que han mostrado hipersensibilidad o idiosincrasia a sus componentes, a alguno de los excipientes o a los agentes adrenérgicos.

Como {NOMBRE COMERCIAL} contiene pseudoefedrina, también está contraindicado en pacientes que están en tratamiento con inhibidores de la monoamino oxidasa (MAO) o durante las 2 semanas posteriores a la interrupción de dicho tratamiento, y en pacientes con:

- glaucoma de ángulo estrecho,
- retención urinaria,
- enfermedades cardiovasculares, tales como enfermedad cardíaca isquémica, taquiarritmia e hipertensión grave,
- hipertiroidismo,
- historia de hemorragia cerebral o con factores de riesgo que puedan aumentar el riesgo de hemorragia cerebral, por la actividad alfa mimética del vasoconstrictor, en combinación con vasoconstrictores tales como bromocriptina, pergolida, lisurida, cabergolina, ergotamina, dihidroergotamina o cualquier otro descongestionante utilizado como descongestionante nasal, bien por vía oral o por vía nasal (fenilpropanolamina, fenilefrina, efedrina...).

<[Será incluido/eliminado a nivel nacional según proceda]

No deben utilizar este producto los pacientes que hayan tenido dificultad para tragar comprimidos o que hayan presentado estenosis gastrointestinal superior o peristalsis esofágica anormal.>

{NOMBRE COMERCIAL} {forma farmacéutica} no debe utilizarse durante el embarazo (véase el apartado 4.6).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

No exceder la dosis recomendada y la duración del tratamiento (véase el apartado 4.2).

Los pacientes de edad igual o superior a 60 años es más probable que experimenten reacciones adversas a los medicamentos simpaticomiméticos. No se ha establecido en esta población la seguridad y eficacia de la combinación y no hay datos suficientes para dar recomendaciones posológicas adecuadas. No se deberá utilizar esta combinación en pacientes de edad superior a 60 años.

Insuficiencia renal o hepática: No se ha establecido la seguridad y eficacia de la combinación en pacientes con función renal o hepática alterada y no hay datos suficientes para dar recomendaciones posológicas adecuadas. No se deberá utilizar esta combinación en pacientes con la función renal o hepática alterada.

Se deberá informar a los pacientes de que deberán interrumpir el tratamiento en caso de hipertensión, taquicardia, palpitaciones o arritmias cardíacas, náuseas o cualquier otro signo neurológico (tales como cefalea o aumento de la cefalea).

Las aminas simpaticomiméticas pueden producir estimulación del sistema nervioso central con convulsiones o colapso cardiovascular acompañado de hipotensión. Puede ser más probable que se produzcan estos efectos en niños, ancianos o en casos de sobredosis (véase el apartado 4.9).

Se deberá tener precaución en pacientes que estén recibiendo digitálicos, en aquellos que presenten arritmias cardíacas, hipertensión, historia de infarto de miocardio, diabetes mellitus, obstrucción del cuello de la vejiga o anamnesis positiva de broncoespasmo.

Utilizar con precaución en pacientes con glaucoma, úlcera péptica estenosante, obstrucción piloroduodenal, hipertrofia prostática, obstrucción del cuello vesical, enfermedad cardiovascular y aumento de la presión intraocular.

También se deberá tener precaución en pacientes que estén siendo tratados con otros simpaticomiméticos, incluidos descongestionantes, anorexígenos o psicoestimulantes de tipo anfetamínico, agentes antihipertensivos, antidepresivos tricíclicos y otros antihistamínicos.

Se deberá tener precaución en pacientes que padecen migrañas y que están siendo tratados con vasoconstrictores de tipo ergotamínico.

Al igual que con otros estimulantes del SNC, sulfato de pseudoefedrina conlleva riesgo de abuso. Su administración a dosis crecientes puede producir toxicidad a largo plazo. Su empleo continuo puede provocar tolerancia, lo que podría dar lugar a un aumento del riesgo de sobredosis. Tras su supresión rápida puede producirse depresión.

Se puede producir hipertensión aguda perioperatoria si se utilizan anestésicos halogenados volátiles durante el tratamiento con agentes simpaticomiméticos indirectos. Por lo tanto, si se programa una intervención quirúrgica, es preferible interrumpir el tratamiento 24 horas antes de la anestesia.

Se deberá informar a los atletas que el tratamiento con pseudoefedrina podría dar un resultado positivo en el test de dopaje.

La administración de {NOMBRE COMERCIAL} deberá interrumpirse por lo menos 48 horas antes de la práctica de pruebas cutáneas ya que los antihistamínicos pueden impedir o disminuir las reacciones que, de otro modo, serían positivas a los indicadores de reactividad dérmica.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Cuando se administra concomitantemente con alcohol, loratadina no tiene efectos potenciadores, como se muestra en los estudios de comportamiento psicomotor.

Debido al amplio índice terapéutico de loratadina, no se espera ninguna interacción clínicamente relevante y en los ensayos clínicos realizados no se observó ninguna (véase el apartado 5.2).

La administración concomitante de inhibidores de la monoamino oxidasa y simpaticomiméticos puede provocar reacciones hipertensivas graves.

Los simpaticomiméticos reducen el efecto antihipertensivo de α -metildopa, mecamilamina, reserpina, alcaloides de veratro, y guanetidina.

No se recomiendan las siguientes combinaciones:

Bromocriptina, cabergolina, lisurida, pergolida: riesgo de vasoconstricción y aumento en la presión arterial.

Dihidroergotamina, ergotamina, metilergometrina, (vasoconstrictores dopaminérgicos): riesgo de vasoconstricción y aumento de la presión arterial.

Linezolid: riesgo de vasoconstricción y aumento de la presión arterial.

Otros vasoconstrictores utilizados como descongestionantes nasales, por vía oral o nasal, (fenilpropanolamina, fenilefrina, efedrina...): riesgo de vasoconstricción.

Los antiácidos aumentan la tasa de absorción del sulfato de pseudoefedrina, el caolín la disminuye.

4.6 Embarazo y lactancia

Loratadina no tiene efectos teratogénicos en animales. No se ha establecido la seguridad del empleo de {NOMBRE COMERCIAL} durante el embarazo. El empleo de pseudoefedrina disminuye el flujo sanguíneo en el útero materno.

El empleo de {NOMBRE COMERCIAL} está contraindicado durante el embarazo.

{NOMBRE COMERCIAL} se excreta en la leche materna, por lo tanto no se recomienda el empleo de {NOMBRE COMERCIAL} en mujeres en periodo de lactancia.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

En los ensayos clínicos que evaluaron la capacidad para conducir, no se produjo disminución de la misma en los pacientes que recibieron loratadina. No obstante, muy raramente algunas personas experimentan somnolencia, que puede afectar a su capacidad para conducir o para utilizar máquinas.

No es de esperar que sulfato de pseudoefedrina influya en la actividad psicomotora.

4.8 Reacciones adversas

<[Para productos que contienen 10 mg/240 mg]

Reacciones adversas comunicadas durante ensayos clínicos con una incidencia superior al grupo placebo para 10 mg/240 mg {forma farmacéutica} muy frecuentes (> 1/10); frecuentes (> 1/100, < 1/10); poco frecuentes (> 1/1.000, < 1/100); raras (> 1/10.000, < 1/1.000); muy raras (< 1/10.000)	
Trastornos psiquiátricos Frecuentes:	Anorexia, nerviosismo, somnolencia, insomnio
Trastornos del sistema nervioso (periférico y central) Frecuentes:	Mareo, hipercinesia
Trastornos del sistema nervioso autónomo Frecuentes:	Sequedad de boca
Trastornos cardíacos Poco frecuentes:	Taquicardia, palpitaciones
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos Poco frecuentes:	Rinitis, epistaxis
Trastornos gastrointestinales Poco frecuentes:	Estreñimiento, náuseas
Organismo en general – Trastornos generales Frecuentes:	Cansancio

>

<[Para productos que contienen 5 mg/120 mg]

Reacciones adversas comunicadas durante ensayos clínicos con una incidencia superior al grupo placebo para 5 mg/120 mg {Forma farmacéutica} muy frecuentes (> 1/10); frecuentes (> 1/100, < 1/10); poco frecuentes (> 1/1.000, < 1/100); raras (> 1/10.000, < 1/1.000); muy raras (< 1/10.000)	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición Frecuentes:	Sed
Trastornos psiquiátricos Frecuentes:	Nerviosismo, somnolencia, depresión, agitación, anorexia
Muy frecuentes:	Insomnio

Trastornos del sistema nervioso (Periférico y Central) Poco frecuentes: Frecuentes:	Confusión, temblor Mareo
Trastornos del sistema nervioso autónomo Poco frecuentes: Muy frecuentes:	Aumento de la sudoración, sofocos, alteración del gusto Sequedad de boca
Trastornos oculares Poco frecuentes:	Alteraciones del lagrimeo
Trastornos del oído y del laberinto Poco frecuentes:	Tinnitus
Trastornos cardíacos Poco frecuentes: Frecuentes:	Palpitaciones Taquicardia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos Poco frecuentes: Frecuentes:	Epistaxis Faringitis, rinitis
Trastornos gastrointestinales Frecuentes:	Estreñimiento, náuseas
Trastornos renales y urinarios Poco frecuentes:	Polaquiuria y alteración en la micción
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo Poco frecuentes:	Prurito
Organismo en general – Trastornos generales Frecuentes:	Cefalea, cansancio

>

En la siguiente tabla se presentan otras reacciones adversas comunicadas muy raramente durante el periodo de poscomercialización.

Trastornos del sistema inmunológico	Anafilaxia
Trastornos del sistema nervioso	Vértigo
Trastornos vasculares	Hipertensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos, broncoespasmo
Trastornos hepatobiliares	Función hepática alterada
Trastornos renales y urinarios	Retención urinaria
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia

Otras reacciones adversas que sólo fueron comunicadas para loratadina en ensayos clínicos y durante el periodo de poscomercialización incluyen aumento del apetito, sarpullidos y gastritis.

4.9 Sobredosis

Los síntomas de sobredosis son en su mayoría de naturaleza simpaticomimética, excepto por la ligera sedación que puede causar loratadina a dosis varias veces superiores a la dosis recomendada. Los síntomas pueden variar desde depresión del SNC (sedación, apnea, disminución del nivel de alerta

mental, cianosis, coma, colapso cardiovascular) a estimulación del SNC (insomnio, alucinaciones, temblores, convulsiones) con posible desenlace fatal. Otros síntomas pueden incluir: cefalea, ansiedad, micción dificultosa, debilidad y tensión muscular, euforia, excitación, taquicardia, palpitaciones, sed, transpiración, náuseas, vómitos, dolor precordial, mareo, tinnitus, ataxia, visión borrosa e hipertensión o hipotensión. En los niños es más probable la estimulación del SNC, como los síntomas atropínicos (sequedad de boca, pupilas fijas y dilatadas, enrojecimiento facial, hipertermia y síntomas gastrointestinales).

Tratamiento: En el caso de sobredosis, se debe iniciar inmediatamente tratamiento sintomático y de apoyo y mantenerlo durante el tiempo que sea necesario. Se puede proceder a la adsorción de cualquier resto de principio activo que quede en el estómago mediante la administración de carbón activado en suspensión acuosa. Se practicará lavado gástrico con solución salina fisiológica, especialmente en niños. En adultos se puede utilizar agua corriente. Antes de la siguiente instilación se debe eliminar la mayor cantidad administrada que sea posible. Loratadina no se elimina por hemodiálisis y se desconoce si se elimina por diálisis peritoneal. Tras el tratamiento de urgencia el paciente debe seguir bajo control médico.

El tratamiento de la sobredosis de pseudoefedrina es sintomático y de apoyo. No deben utilizarse estimulantes (analépticos). La hipertensión se puede controlar con un agente alfa-bloqueante y la taquicardia con un beta-bloqueante. Para el control de las crisis convulsivas pueden administrarse barbitúricos de acción corta, diazepam o paraldehído. La hiperpirexia puede requerir, sobre todo en los niños, el tratamiento con compresas de agua tibia o una manta hipotérmica. La apnea se tratará con ventilación asistida.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antihistamínicos – antagonista H₁, código ATC: R06A X13.

Grupo farmacoterapéutico: Grupo de descongestionantes nasales por vía sistémica, código ATC: R01BA52.

La actividad farmacodinámica de {NOMBRE COMERCIAL} comprimidos está directamente relacionada con la de sus componentes.

Loratadina es un antihistamínico tricíclico con actividad selectiva sobre los receptores H₁ periféricos. Loratadina no ejerce una actividad significativa sobre los receptores H₂. No inhibe la captación de norepinefrina y prácticamente no influye sobre la función cardiovascular o sobre la actividad intrínseca del marcapasos.

Loratadina no presenta propiedades sedantes o anticolinérgicas clínicamente significativas en la mayoría de la población y cuando se utiliza a la dosis recomendada.

En tratamientos crónicos no hubo cambios clínicamente significativos en los signos vitales, valores de pruebas de laboratorio, exámenes físicos o electrocardiogramas.

Sulfato de pseudoefedrina (sulfato de d-isoe-fedrina) es un agente simpaticomimético con una actividad fundamentalmente α -mimética en comparación con la actividad β . Tras su administración oral, sulfato de pseudoefedrina produce un efecto descongestionante nasal debido a su acción vasoconstrictora. Ejerce un efecto simpaticomimético indirecto debido principalmente a la liberación de mediadores adrenérgicos desde las terminaciones nerviosas postganglionares.

La administración oral de pseudoefedrina a la dosis recomendada puede provocar otros efectos simpaticomiméticos, tales como aumento de la presión arterial, taquicardia o manifestaciones de excitación del sistema nervioso central.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Loratadina: Después de la administración oral, loratadina se absorbe bien y rápidamente y experimenta un intenso metabolismo de primer paso, principalmente por medio de CYP3A4 y CYP2D6. El metabolito principal-desloratadina (DL)- es farmacológicamente activo y responsable de gran parte de su efecto clínico. Loratadina y DL alcanzan las concentraciones plasmáticas máximas (T_{max}) entre 1–1,5 horas y 1,5–3,7 horas después de su administración, respectivamente.

En ensayos controlados se ha comunicado un incremento en las concentraciones plasmáticas de loratadina tras la administración concomitante de ketoconazol, eritromicina y cimetidina, pero sin alteraciones clínicamente significativas (incluyendo electrocardiográficas).

Loratadina se une intensamente a las proteínas plasmáticas (97 % a 99 %) y su metabolito activo se une de forma moderada (73 % a 76 %).

En sujetos sanos, las semividas de distribución plasmática de loratadina y de su metabolito activo son aproximadamente 1 y 2 horas, respectivamente. Las semividas de eliminación media son de 8,4 horas (intervalo = 3 a 20 horas) para loratadina y de 28 horas (intervalo = 8,8 a 92 horas) para el metabolito activo.

Aproximadamente el 40 % de la dosis se excreta en la orina y el 42 % en las heces durante un periodo de 10 días y principalmente en forma de metabolitos conjugados. Aproximadamente el 27 % de la dosis se elimina en la orina durante las primeras 24 horas. Menos del 1 % del principio activo se excreta inalterado en forma activa, como loratadina o DCL.

La biodisponibilidad de loratadina y del metabolito activo es proporcional a la dosis administrada.

El perfil farmacocinético de loratadina y de sus metabolitos es comparable en voluntarios adultos sanos y en voluntarios geriátricos sanos.

En pacientes con alteración renal crónica, tanto el AUC como los niveles plasmáticos máximos (C_{max}) para loratadina y su metabolito activo fueron más elevados que los obtenidos en pacientes con función renal normal. Las semividas de eliminación media de loratadina y su metabolito no fueron significativamente diferentes a las observadas en sujetos sanos. La hemodiálisis no tiene efecto sobre la farmacocinética de loratadina o su metabolito activo en sujetos con alteración renal crónica.

En pacientes con alteración hepática crónica debida al alcohol, el AUC y los niveles plasmáticos máximos (C_{max}) para loratadina fueron el doble mientras que el perfil farmacocinético del metabolito activo no fue significativamente distinto con respecto al de pacientes con función hepática normal. Las semividas de eliminación para loratadina y su metabolito fueron 24 horas y 37 horas, respectivamente, incrementándose al aumentar la gravedad del daño hepático.

Loratadina y su metabolito activo se excretan en la leche de mujeres en periodo de lactancia.

Sulfato de pseudoefedrina: Tras su administración oral, sulfato de pseudoefedrina se absorbe rápida y completamente. El inicio de la acción se produce antes de 30 minutos y una dosis de 60 mg ejerce una acción descongestionante de 4 a 6 horas de duración. Sulfato de pseudoefedrina experimenta un metabolismo hepático incompleto mediante N-desmetilación, dando lugar a un metabolito inactivo.

Su semivida de eliminación en el hombre, a un pH urinario en torno a 6, se encuentra comprendida entre 5 y 8 horas. El principio activo y su metabolito se excretan en la orina, 55-75 % de la dosis administrada se excreta sin modificar. En orina ácida (pH5) aumenta la velocidad de excreción y disminuye la duración de la acción. En caso de alcalinización de la orina se produce una reabsorción parcial.

Se supone que pseudoefedrina atraviesa la placenta y la barrera hematoencefálica.

El principio activo se elimina en la leche de mujeres en periodo de lactancia.

Los alimentos pueden aumentar la absorción de loratadina, pero sin efectos clínicamente significativos. Esto no se observa con pseudoefedrina.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos preclínicos de loratadina no ponen de manifiesto ningún riesgo especial para el hombre en base a estudios convencionales de seguridad, farmacología, toxicidad tras la administración de dosis repetidas, genotoxicidad y carcinogenicidad.

Toxicidad para la combinación: En estudios de toxicidad aguda y tras administración de dosis múltiples, la combinación de loratadina/sulfato de pseudoefedrina mostró una baja toxicidad. La combinación no fue más tóxica que sus componentes individuales, y los efectos observados se relacionaron en general con el componente pseudoefedrina.

En estudios de toxicidad de loratadina sobre la reproducción, no se observaron efectos teratogénicos. No obstante, en la rata se observó una prolongación del parto y una reducción de la viabilidad de las crías a niveles plasmáticos (AUC) 10 veces superiores a los alcanzados con dosis clínicas.

Durante los estudios de toxicidad sobre la reproducción, la combinación de loratadina/pseudoefedrina no fue teratogénica cuando se administró por vía oral a la rata en dosis de hasta 150 mg/kg/día (30 veces la dosis clínica propuesta) y al conejo en dosis de hasta 120 mg/kg/día (24 veces la dosis clínica propuesta).

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

[Será cumplimentado a nivel nacional]

6.2 Incompatibilidades

[Será cumplimentado a nivel nacional]

6.3 Periodo de validez

[Será cumplimentado a nivel nacional]

6.4 Precauciones especiales de conservación

[Será cumplimentado a nivel nacional]

6.5 Naturaleza y contenido del recipiente

[Véase el Anexo I – Será cumplimentado a nivel nacional]

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

[Véase el Anexo I – Será cumplimentado a nivel nacional]

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

[Será cumplimentado a nivel nacional]

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

[Será cumplimentado a nivel nacional]

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

[Será cumplimentado a nivel nacional]