

LIITE I

**LUETTELO LÄÄKEVALMISTEIDEN NIMISTÄ,
MYNTILUVAN HALTIJASTA, VAHVUUKSISTA, LÄÄKEMUODOSTA,
ANTOREITISTÄ, PAKKAUKSESTA JA PAKKAUSKOISTA JÄSENVALTIOISSA**

Jäsenvaltio	Myyntiluvan haltija	Tuotteen nimi	Vahvuus	Lääkemuoto	Antoreitti	Pakkaus	Pakkauskoko
AU	Aesca chem.pharm. Fabrik GmbH., Badner Straße 23, A-2514 Traiskirchen, Itävalta	Clarínase - Manteldrágées	5 mg loratadine +120 mg pseudoephedrine	Tabletti, Päällystetty	Suun kautta	Läpipainopakkauk	10
AU	Aesca chem.pharm. Fabrik GmbH., Badner Straße 23, A-2514 Traiskirchen, Itävalta	Clarínase retard Drágées	10 mg loratadine + 240 mg pseudoephedrine	Tabletti, Päällystetty	Suun kautta	Läpipainopakkauk	10
BE	Schering Plough N.V. Rue de Stalle 73 B-1180 Brussels Belgia	Clarínase 120/5 (Repetabs)	5 mg loratadine (+ Pseudo- ephedrine sulfate 120 mg)	Depottabletti	Suun kautta	Läpipainopakkauk	14 10, 14, 20, 28, 30, 50, 100 – vientiin
BE	Schering Plough N.V. Rue de Stalle 73 B-1180 Brussels Belgia	Clarínase 240/10 once daily	10 mg loratadine (+ Pseudo- ephedrine sulfate 240 mg)	Depottabletti	Suun kautta	Läpipainopakkauk	1, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 100
BE	Schering Plough N.V. Rue de Stalle 73 B-1180 Brussels Belgia	Prospel	5 mg loratadine (+ Pseudo- ephedrine sulfate 120 mg)	Depottabletti	Suun kautta	Läpipainopakkauk	10, 14, 4, 10, 20, 28, 30, 50, 100 – vientiin
FI	Schering-Plough Europe, 73, Rue De Stalle, B-1180 Brussels, Belgia	Clarínase	10 mg loratadine/ 240 mg pseudoephedrine	Depottabletti	Suun kautta	Läpipainopakkauk	1, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 100
FR	Schering Plough 92, rue Baudin F-92307 Levallois Perret Cedex, Ranska	CLARINASE	10 mg loratadine + 240 mg pseudo- ephedrine sulphate	Depottabletti	Suun kautta	Läpipainopakkauk (PVC/Alu)	1, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 100

Jäsenvaltio	Myyntiluvan haltija	Tuotteen nimi	Vahvuus	Lääkemuoto	Antoreitti	Pakkaus	Pakkauskoko
FR	Schering Plough 92, rue Baudin F-92307 Levallois Perret Cedex, Ranska	CLARINASE REPETABS	5 mg loratadine + 120 mg pseudoephedrine	Depottabletti	Suun kautta	Läpipainopakkaus (PVC/Alu)	10, 14, 20
FR	Schering Plough 92, rue Baudin F-92307 Levallois Perret Cedex, Ranska	LORATADINE/ SULFATE de PSEUDOEPHEDRINE	5 mg loratadine + 120 mg pseudoephedrine	Depottabletti	Suun kautta	Läpipainopakkaus (PVC/Alu)	10, 14, 20
GR	Schering Plough A.Φ.B.E.E. 63 Agiou Dimitriou GR-17456 Alimos Kreikka	Clarityne D	5 + 120 mg pseudo- epinephrine sulphate	Depottabletti	Suun kautta	Läpipainopakkaus	14
GR	Schering Plough A.Φ.B.E.E. 63 Agiou Dimitriou GR-17456 Alimos Kreikka	Clarityne-D	10 + 240 mg pseudo- epinephrine sulphate	Depottabletti	Suun kautta	Läpipainopakkaus	7, 14
IC	Schering-Plough Europe, Rue de Stalle, B-1180 Brussels Belgia	Clarinase	10 mg loratadine + 240 mg pseudoephedrine	Depottabletti	Suun kautta	Läpipainopakkaus	10
IT	Italfarmaco SPA Via Dei Lavoratori, 54 I-20092 Cinisello Balsamo Milano Italia	Frinase	Loratadine 5 mg/pseudoephedrine sulph 120 mg	Modified-release Tabletti, Päällystetty	Suun kautta	Läpipainopakkaus	20
IT	Schering Plough SPA Via Ripamonti, 89 I-20141 Milano, Italia	Clarinase	Loratadine 5 mg/pseudoephedrine sulph 120 mg	Modified-release Tabletti, Päällystetty	Suun kautta	Läpipainopakkaus	20
IT	Schering Plough SPA Via Ripamonti, 89 I-20141 Milano, Italia	Narinex	Loratadine 10 mg/pseudoephedrine sulph 240 mg	Depottabletti	Suun kautta	Läpipainopakkaus (ACLAR/PE/PVC)	100
IT	Schering Plough SPA Via Ripamonti, 89 I-20141 Milano, Italia	Narinex	Loratadine 10 mg/pseudoephedrine sulph 240 mg	Depottabletti	Suun kautta	Läpipainopakkaus (ACLAR/PE/PVC)	1, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50

Jäsenvaltio	Myyntiluvan haltija	Tuotteen nimi	Vahvuus	Lääkemuoto	Antoreitti	Pakkaus	Pakkauskoko
LU	SCHERING-PLOUGH s.a. 73, Rue de Stalle B-1180 Brussels Belgia	Clarinase 120/5	5 mg + 120 mg pseudoephedrine	Depottabletti	Suun kautta	Läpipainopakkaus	14
LU	SCHERING-PLOUGH s.a. 73, Rue de Stalle B-1180 Brussels, Belgia	Clarinase 240/10 once daily	10 mg + 240 mg pseudoephedrine	Depottabletti	Suun kautta	Läpipainopakkaus	7, 10, 20
PT	Schering-Plough Farma, Lda. Rua Agualva dos Açores 16 P-2735-557 Agualva- Cacém Portugali	Claridon	5 mg loratadine + 120 mg pseudoephedrine	Depottabletti	Suun kautta	Läpipainopakkaus	14, 20
PT	Schering-Plough Farma, Lda. Rua Agualva dos Açores 16 P-2735-557 Agualva- Cacém Portugali	Claridon QD	10 mg loratadine + 240 mg pseudoephedrine	Depottabletti	Suun kautta	Läpipainopakkaus	7, 14
SP	Laboratorios Lesvi S.A. C/Argent 1. Pol. Ind. Can Pegri ES-08755 Castellbisbal, Barcelona, Espanja	Rinociveran	Loratadine 10 mg/ pseudoephedrine sulphate 240 mg	Depottabletti	Suun kautta	Läpipainopakkaus (PVC/AL)	10
SP	Schering-Plough S.A. Km 36 Carret Nacional 1 ES-28750 San Agustin de Guadalix Madrid, Espanja	Narine Repetabs	Loratadina 5 mg/pseudoephedrine sulphate 120 mg	Depottabletti	Suun kautta	Läpipainopakkaus	20
SP	Schering-Plough S.A. Km 36 Carret Nacional 1 ES-28750 San Agustin de Guadalix Madrid, Espanja	Narine Retard	Loratadina 10 mg/ pseudoephedrine 240 mg	Depottabletti	Suun kautta	Läpipainopakkaus	10

LIITE II

TIETEELLISET JOHTOPÄÄTÖKSET JA EMEA:N ESITTÄMÄT VALMISTEYHTEENVETOJEN MUUTTAMISEN PERUSTEET

TIETEELLISET JOHTOPÄÄTÖKSET

YHTEENVETO LORATADIINIA JA PSEUDOEFEDRIINIA SISÄLTÄVIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TIETEELISESTÄ ARVIOINNISTA (ks. liite I)

Loratadiini on H-1-antagonistiryhmään kuuluva antihistamiiniyhdiste, joka on ollut monien jäsenvaltioiden markkinoilla ainakin kymmenen vuotta. Pseudoefedriini on nenän kautta käytettävä turvotusta vähentävä lääke, jonka vaikutukset ovat epäsuorasti sympatomimeettisiä, pääasiassa postganglionisten hermopäätteistä vapautuvien adrenergisten välittäjien muodossa. Loratadiinin ja pseudoefedriinin yhdistelmää myydään loratadiinin 5 mg:n ja pseudoefedriinin 120 mg:n yhdistelmänä tai loratadiinin 10 mg:n ja pseudoefedriinin 240 mg:n yhdistelmänä.

Vuoden 1999 alussa Ruotsin lääkelaitos (MPA) sai Ruotsin syntymärekisteristä (Medicinska födeleregistret, SMBR) tietoja, joiden mukaan loratadiinin käyttöön raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana saattaa liittyä kasvanut hypospadian riski vastasyntyneillä pojilla. Tietokanta koostui 1020 vastasyntyneestä, joiden äidit ilmoittivat käyttäneensä loratadiinia ennen ensimmäistä synnytystä edeltävää käyntiä. Jatkoarviointi prekliinisestä näkökulmasta sekä kliinisten tapausten arviointi johti päätelmään, että kyseessä saattaa olla satunnainen löydös. Lisäksi prekliinisen tutkimuksen tiedot eivät viitanneet siihen, että loratadiinilla olisi antiandrogeeninen vaikutus, joka voisi olla mahdollinen hypospadian syntymekanismi.

Marraskuussa 2001 tehdyssä analyysissä aiemmin mainitut merkit ilmenivät entistä voimakkaampina. 2780 altistuneen raskauden joukossa oli yhteensä 15 hypospadiatapausta, kun oletettu ilmaantuvuus on 6 - 7 tapausta. MPA päätteli näiden tietojen perusteella, ettei raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikaisen loratadiinin käytön ja kasvaneen hypospadian riskin välistä yhteyttä voida sulkea pois.

Huhtikuun 25. päivänä 2002 Ruotsi pani asian vireille EMEA:ssa muutetun direktiivin 2001/83/EY 31 artiklan mukaisesti. Koska Ruotsin syntymärekisterin tietojen mukaan raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikaisen loratadiinin käytön ja kasvaneen hypospadian riskin välistä yhteyttä ei voida sulkea pois, Ruotsin mielestä oli yhteisön edun mukaista arvioida loratadiinin hyöty-/riskiprofiili kokonaan uudelleen. Ruotsi pyysi lääkevalmistekomitealta (CPMP) lausuntoa siitä, pitäisikö loratadiinia sisältäviä lääkevalmisteita koskevat hakemukset ja myyntiluvat hyväksyä, pitää voimassa, muuttaa, lykätä tai hylätä.

TEHOKKUUS

Keskustelu loratadiinia sisältävien lääkevalmisteiden tehokkuudesta käytiin CPMP:ssä esittelijän ja avustavan esittelijän arviointilausuntojen sekä hakijoiden / myyntiluvan haltijoiden esittämien tietojen pohjalta.

CPMP katsoi, että loratadiinin on osoitettu vähentävän kausiluonteisen allergisen nuhan (SAR) ja siihen liittyvän nenän tukkoisuuden oireita merkittävästi. Tehokkuutta arvioitiin nuhan oireiden kokonaisuudessaan ja nenän tukkoisuuden oireiden vähenemisen perusteella. Loratadiinin ja pseudoefedriinin yhdistelmä paransi nenän tukkoisuutta tehokkaammin kuin loratadiini yksinään käytettynä, oirepistemäärä laski nopeammin kuin pseudoefedriiniä yksinään käytettäessä ja yhdistelmä oli myös huomattavasti tehokkaampi kuin lumelääke kausiluonteisen allergisen nuhan (SAR) oireiden lievittämisessä.

CPMP tiedusteli käyttöaiheesta ympärivuotisen allergisen nuhan (PAR) osalta. Vaikka patofysiologia voikin olla sama kuin kausiluonteisessa allergisessa nuhassa, ympärivuotuista allergista nuhaa sairastavat potilaat ovat sairaita vuoden ympäri, josta seuraa kroonisempi loratadiinin ja pseudoefedriinin käyttö. Tämän lisäksi tietoja ei ole saatavissa tarvittavista hoitokuurien välisten ajanjaksojen pituuksista sen varmistamiseksi, että hoidon uusinta tapahtuu nuhan tukkoisuuden johdosta eikä liity mihinkään riippuvuusilmiöön. CPMP:n esittämien kysymysten johdosta, jotka liittyvät yhdistelmävalmisteen asianmukaiseen käyttöön pseudoefedriinin turvallisuusprofiilin valossa hakijat / myyntiluvan haltijat poistivat ympärivuotisen allergisen nuhan ehdottamistaan valmisteyhteenvedoistaan (SPC), jotka oli toimitettu osana niiden vastauksiaan.

CPMP asetti kyseenalaiseksi loratadiinin ja pseudoefedriinin yhdistelmän käytön alle 15 vuotiailla lapsilla. Yhdistelmän turvallisuutta ja tehokkuutta tutkivissa kliinisissä kokeissa oli tutkittu 12 - 15

vuotiaita lapsia. Koska turvallisuutta ja tehokkuutta ei kuitenkaan tutkittu alle 12 -vuotiailla lapsilla, tästä pitäisi mainita lauseella SPC:n kohdassa 4.2.

Saatavissa olevien tietojen perusteella CPMP tuli siihen johtopäätökseen, että loratadiinin ja pseudoefedriinin yhdistelmä on tehokas kausiluonteinen allergisen nuhan ja siihen liittyvän nenän tukkoisuuden oireiden hoidossa.

TURVALLISUUS

CPMP arvioi loratadiinia sisältävien lääkevalmisteiden yleisen turvallisuusprofiilin. Keskustelu loratadiinia sisältävien lääkevalmisteiden turvallisuudesta käytiin CPMP:ssä esittelijän ja avustavan esittelijän arviointiläuseläntöjen sekä hakijöiden / myyntiluvan haltijöiden esittämien tietöjen pohjalta.

Yleinen turvallisuus

CPMP tutustui saatavilla oleviin tietöihin, kuten klinisten tutkimusten yhteenvetöihin sekä myynnin aikaisiin tietöihin.

Yleisimmin havaitut loratadiinin hättävähäikutukset lumelääkkeeseen verrattuna olivat uneliaisuus, päänsärky, kasvanut ruokahalu ja unettomuus. Muita myynnin aikana harvoin esiintyneitä hättävähäikutuksia olivat: anafylaksi, huimaus, takykardia, sydämentykytyks, pahoinvointi, suun kuivuminen, gastriitti, maksan epänormaali toiminta, ihottuma, alopesia ja väsymys. Loratadiini- ja pseudoefedriinin yhdistelmävalmisteiden hättävähäikutuksia voidaan verrata loratadiinin aiheuttamiin hättävähäikutuksiin, lukuun ottamatta esim. unettomuutta, suun kuivumista, huimausta ja hermostuneisuutta, jotka ovat yleisiä tai erittäin yleisiä hättävähäikutuksia ja liittyvät todennäköisesti pseudoefedriini-komponenttiin.

CPMP tiedusteli yhdistelmän käytön turvallisuudesta, kun sitä käytetään yli 5 päivän aikana. Klinisiä tutkimuksia tehtiin 14 päivän aikana ja hättätapahtumien ilmaantuvuus viitenä ensimmäisenä päivänä oli huomattavasti suurempi kuin viiden päivän jälkeen. CPMP totesi, että SPC:n kohtaan 4.2 tulisi liittää lauseke, jossa todetaan että hoitojakson tulisi olla mahdollisimman lyhyt, ja että hoitoa ei tulisi jatkaa oireiden hävittyä. Tulisi myös ilmoittaa siitä, että hoidon suositeltava kesto on noin 10 päivää, koska pseudoefedriinin teho heikkenee ajan myötä.

Keskusteluja käytiin myös loratadiinin ja pseudoefedriinin yhdistelmävalmisteillä annettusta systeemisen hoidon hyöty/riskisuhteesta verrattuna loratadiinilla ja pseudoefedriinilla paikallisesti annettuun hoitoon. CPMP katsoi, että pseudoefedriinillä paikallisesti annettuun liittyy hättävähäikutuksia, kuten takyfylaksia, tukkoisuuden uusinta, ja rhinitis medicamentosa, mikä voi rajoittaa paikalliseen hoitoon tarkoitettujen lääkevalmisteiden käyttöä.

CPMP asetti kyseenalaiseksi vasokonstriktoreiden aiheuttaman kouristusriskin. Kohtaan 4.4 liitettiin varoitus viittauksella kohtaan 4.9, jossa todettiin, että sympatomimeettiset amiinit voivat aiheuttaa kouristuksiin johtavan keskushermoston stimuloiminnin tai kardiovaskulaarisen kollapsin, johon liittyy hypotensio, ja että nämä häikutukset ilmenevät todennäköisemmin lapsilla, ikääntyneillä tai yliannostuksen yhteydessä.

CPMP käsitteli esiintulleita epäilyjä loratadiinin ja pseudoefedriinin yhdistelmän turvallisuudesta ja asianmukaisesta käytöstä johtuen pseudoefedriinin farmakodynaamisesta häikutuksesta sydämeen ja pseudoefedriinin riippuvuuteen ja väärinkäyttöön johtavasta käytöstä. Tietoja näiden epäilyjen tueksi, muutetun direktiivin 2001/83/EY 116 artiklan edellytysten mukaisesti, ei ollut saatavissa normaaleissa käyttöolosuhteissa, joten CPMP päätti liittää valmisteyhteenvetöön asianmukaiset varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet, mukaan lukien käyttöaiheen rajoittaminen kausiluonteiseen allergiseen nuhaan, mikä rajoittaisi hoitoajan pituutta.

Hypospadiat

Tähän mennessä tehdyt tutkimukset

Ruotsin syntymärekisteri (SMBR)

Ruotsissa lääkkeiden käyttö merkitään ylös ensimmäisellä synnytystä edeltävällä käynnillä, jolla vähintään 90 % raskaana olevista naisista käy ennen 14. raskausviikkoa. Ensimmäistä kolmannelle koskevat lääkkeiden käyttötiedot kirjataan SMBR:ään, ja sen jälkeen nämä tiedot liitetään raskauden lopputulokseen. Niinpä lääkkeiden käyttö kirjataan prospektiivisesti raskauden lopputulokseen nähden. Lähes kaikki (vähintään 98 %) Ruotsissa syntyneet lapset eli noin 90 000 lasta vuodessa merkitään SMBR:ään, ja tietokannassa on yli 500 000 raskauden tietoa.

Kun SMBR:n tiedot analysoitiin vuoden 2001 marraskuussa, 2780 loratadiinille altistuneen raskauden joukosta tunnistettiin 15 hypospadiatapausta. Hypospadioiden kokonaisilmaantuvuus SMBR:ssä on 2,1 / 1000 raskautta (pojat ja tytöt). Vastaava luku lapsilla (pojat ja tytöt), jotka synnyttäneen äiti on ilmoittanut ottaneensa loratadiinia raskauden alkuvaiheessa, oli 5,4. Suhteutettu riskisuhde (Oradj), jossa otanta osoitettiin syntymävuoden, äidin iän ja synnyttäneisyyden perusteella, oli 2,3 [95 % CI 1,4 - 3,6]. Näissä 15 tapauksessa sairaus luokiteltiin lieväksi 11 tapauksessa, kohtalaiseksi yhdessä tapauksessa ja rekisteröimättömäksi 3 tapauksessa.

Hypospadia on verrattain yleinen epämuodostuma. Raportoiduissa taustatapauksissa esiintyy suurta vaihtelua; CPMP kuitenkin havaitsi, että SMBR:n hypospadioiden kokonaisilmaantuvuus on raportoitujen taustatapauksien tasolla: 0,5 - 3 / 1000 elävänä syntyneitä lasta.

CPMP:n mielestä SMBR:ssä havaitut mahdolliset harhat, kuten väärinluokitellut tiedot, vievät riskiarviota lähemmäs arvoa 1 tai eivät vaikuta lainkaan. Väärinluokitusten ilmenemistä on pidettävä signaalin voimakkuutta vahvistavana. Se, että ei-erottavista väärinluokituksista johtuva vääristymä vaikuttaa todellista suhdetta aliarvioivasti, on tunnetun epidemiologisen teorian ja kokemuksen mukaista. On epätodennäköistä, että päinvastaista vääristymää ilmenisi esimerkiksi lääkkeiden käytön rekisteröimisen (raskauden lopputulos ei ole tiedossa syntymää edeltävällä käynnillä) tai hypospadioiden diagnosoinnin kannalta. CPMP pani merkille, että tunnetut harhaanjohtavat tekijät (esim. synnytettyjen lasten määrä, tupakointi, ikä) oli korjattu analyyseissä.

Muut syntymärekisterit, tietokannat ja tapausverrokkitutkimukset

Tietoja saatiin myös kahdesta muusta syntymärekisteristä. Yhdistetyt tiedot antavat asiantuntemusta 318 naisesta, jotka ovat altistuneet loratadiinille raskauden ensimmäisellä kolmanneksella. Tutkimuksissa ei löytynyt ainuttakaan merkintää äidin loratadiinin käyttöön liittyvästä hypospadiasta tai todisteita siitä, että loratadiinia raskauden ensimmäisellä kolmanneksella käyttäneiden äitien jälkeläisillä esiintyisi normaalia enemmän merkittäviä synnynnäisiä epämuodostumia.

CPMP:n mielestä esitetyt rekisteritiedot näyttäisivät vahvistavan, ettei loratadiini aiheuta suurta teratogeenistä riskiä. Vaikka loratadiinin ja hypospadioiden välistä suhdetta ei osoitettu, ei silti voida päätellä, ettei loratadiini lisäisi hypospadioiden määrää, koska rekisterien raskausmäärät olivat liian pieniä.

Loratadiinia käyttäneiden naisten raskauksien lopputulokset

CPMP käsitteli spontaaneja, myynninaikaisia raportteja loratadiinin käytöstä raskauden aikana. Noin 250 tapausta, joissa loratadiinia on käytetty raskauden aikana, on raportoitu. Nämä raportit sisältävät SMBR:n 15 hypospadiatapausta sekä 8 spontaania raporttia, jotka saatiin 31 artiklan vireillepanomenettelyn aloittamisen jälkeen. Näiden raporttien sekä loratadiinin arvioidun maailmanlaajuisen käytön perusteella CPMP tuli siihen tulokseen, että spontaanit raportit eivät herättäneet huolta loratadiinin raskauden aikaisen käytön osalta. Kun toisaalta otetaan huomioon ennakoitu aliraportointi, tiedot eivät ole niin vankkoja, että niiden perusteella voitaisiin väittää loratadiinin käytön olevan turvallista raskauden aikana.

Loratadiinille altistuneiden raskauksien maailmanlaajuisesta määrää ei tiedetä, mutta määrä on luultavasti suuri. Jos spontaanien raporttien tiedot ovat luotettavia, osa hypospadioista oli odotettavissa ”luonnollisten” taustatietojen perusteella. Näin ollen esitetyt tiedot osoittavat, ettei hypospadioita ole

raportoitu spontaanisti lääkkeen haittavaikutuksena. Siksi spontaanit raportit tukevat hieman loratadiinin raskaudenaikaisen käytön turvallisuutta.

Lääketieteellisistä julkaisuista saadut tiedot eivät osoita, että loratadiinin käyttö merkitsisi kasvanutta synnynnäisten epämuodostumien riskiä. Loratadiiniin liittyviä hypospadiaraportteja tai raportteja synnynnäisistä epämuodostumista ei löytynyt julkaistun kirjallisuuden joukossa. Kolmessa tutkimuksessa verrattiin loratadiinille altistuneita raskauksia kontrolliraskauksiin. Yleensä ottaen loratadiinille altistuneiden koehenkilöiden määrät olivat pieniä (47 - 93 henkilöä), tutkimusten luonne vaihteli (ennustavat vs. retrospektiiviset) ja tutkimusten yksityiskohdat olivat rajalliset.

CPMP tuli siihen johtopäätökseen, että nuo kolme mainittua tutkimusta eivät viitanneet kohonneeseen synnynnäisten epämuodostumien riskiin loratadiinin käytön yhteydessä. Näissä tutkimuksissa loratadiinille altistuneiden naisten kokonaismäärä oli kuitenkin alle 200.

Prekliiniset tutkimukset

Miesten ulkoisten sukupuolielinten kehitys ja androgeenien merkitys

CPMP teki sen johtopäätöksen, että antiandrogeeninen toiminta on ainoa tiedossa oleva ei-geneettinen mekanismi, joka aiheuttaa hypospadioita. Siitä huolimatta on olemassa esimerkkejä, joissa hypospadioiden ja lääkeaineiden, kuten insuliinien ja valproiinihapon, käytön välinen yhteys on osoitettu ihmisillä. Näissä tapauksissa mahdollisia mekanismeja ei ole ilmennetty, mutta ne eivät luultavasti liity suoraan antiandrogeeniseen toimintaan.

Lisäksi CPMP katsoi, ettei julkaisuista tai muista lähteistä löydy todisteita siitä, että tunnettujen mekanismien aiheuttamia hypospadioita voisi esiintyä ilman merkkejä muista hormoneihin liittyvistä vaikutuksista eli antiandrogeenisestä toiminnasta.

Antiandrogeeniset tavoitteet loratadiinitutkimuksissa

CPMP arvioi useita antiandrogeeniseen potentiaaliin liittyviä parametreja, mukaan lukien hypospadiat loratadiinin reproduktiivisissa myrkyllisyystutkimuksissa. Yksi näistä tutkimuksista oli suunniteltu erityisesti loratadiinin mahdollisen antiandrogeenisen vaikutuksen arviointiin rottien miespuolisissa jälkeläisissä. CPMP katsoi, että tämän tutkimuksen tulokset osoittivat, että loratadiini ei vaikuttanut miespuolisten F₁-sukupuolielinten kehittymiseen, mukaan lukien hypospadiat, rotilla, jotka altistettiin koko organogeneesin aikana ja varhaisena syntymänjälkeisenä aikana (aina 4 päivää post partum). CPMP päätteli, ettei tutkituissa tavoitteissa ollut viitteitä antiandrogeenisiin vaikutuksiin.

YHTEENVETO HYÖTYJÄ/RISKEJÄ KOSKEVISTA PÄÄTELMISTÄ

CPMP tuli siihen tulokseen, että saatavilla olevat tiedot loratadiinista eivät viittaa siihen, että yhdisteellä olisi genotoksista tai antiandrogeenista potentiaalia.

CPMP oli sitä mieltä, että SMBR antaa vankkaa osviittaa siitä, että raskaudenaikainen altistus loratadiinille lisää hypospadian riskiä. Tätä signaalia ei voida selittää SMBR:ssä havaituilla järkeenkäyvillä vääristymillä, kuten väärinluokituksilla. Prekliiniset tiedot ovat lääkeaineen todellisen vaikutuksen vastaisia. Niinpä syysuhdetta ei voida vahvistaa muttei myöskään sulkea pois tunnettujen tietojen perusteella. Ennakoivana varotoimena CPMP suositteli, että loratadiinia sisältävien lääkevalmisteiden SPC:tä muutetaan siten, että loratadiinin käyttöä ei suositella raskauden aikana. Loratadiinin ja pseudoefedriinin yhdistelmää ei tule käyttää raskauden aikana koska pseudoefedriini vähentää verenvirtausta äidin kohdussa.

CPMP päätteli, että tätä signaalia tulisi tutkia tarkemmin.

CPMP käsitteli esiintulleita epäilyjä loratadiinin ja pseudoefedriinin yhdistelmän turvallisuudesta ja asianmukaisesta käytöstä johtuen pseudoefedriinin farmakodynaamisesta vaikutuksesta sydämeen ja pseudoefedriinin riippuvuuteen ja väärinkäyttöön johtavasta käytöstä. Tietoja näiden epäilyjen tueksi, muutetun direktiivin 2001/83/EY 116 artiklan edellytysten mukaisesti, ei ollut saatavissa normaaleissa käyttöolosuhteissa, joten CPMP päätti liittää valmisteyhteenvetoon asianmukaiset varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitimet, mukaan lukien käyttöaiheen rajoittaminen kausiluonteiseen allergiseen nuhaan, mikä rajoittaisi hoitoajan pituutta.

CPMP:n mielestä loratadiinin ja pseudoefedriinin yhdistelmää sisältävät lääkevalmisteet ovat tehokkaita kausiluonteisen allergisen nuhan ja siihen liittyvän nenän tukkoisuuden oireiden lievittämisessä.

Siksi CPMP oli sitä mieltä, että loratadiinia ja pseudoefedriinia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-/riskisuhdetta ei muuteta käyttöaiheen ”kausiluonteinen allerginen nuha ja siihen liittyvä nenän tukkoisuuden oireiden lievittäminen” osalta, ja suositteli niiden valmisteiden myyntilupien voimassa pitämistä, joiden valmisteyhteenvedo on CPMP:n lausunnon liitteessä III, korostettuna seuraava:

Kohta 4.6. Raskaus ja imetys

”Loratadiini ei osoittautunut teratogeeniseksi eläinkokeissa. {KAUPPANIMI} raskaudenaikaisen käytön turvallisuutta ei ole näytetty toteen. Pseudoefedriinin käyttöä vähentää verenvirtausta äidin kohdussa. {KAUPPANIMI} ei tule käyttää raskauden aikana”.

VALMISTEYHTEENVETOJEN MUUTTAMISEN PERUSTEET

Ottaen huomioon, että

- lääkevalmistekomitea käsitteli muutetun direktiivin 2001/83/EY 31 artiklan mukaisen pyynnön, joka koski loratadiinia sisältäviä lääkevalmisteita,
- CPMP tuli siihen tulokseen, että SMBR antaa vankkaa osviittaa siitä, että loratadiinialtistus raskauden aikana lisää hypospadian riskiä. Saatavilla olevien tietojen perusteella syysuhdetta ei voida vahvistaa mutta ei myöskään sulkea pois. Ennakoivna varotoimena CPMP suositteli, että loratadiinia sisältävien lääkevalmisteiden valmisteyhteenvedoja muutettaisiin ilmoittamalla, että loratadiinin käyttö ei ole suositeltavaa raskauden aikana, ja tämän lisäksi komitea teki johtopäätöksen, että loratadiinin ja pseudoefedriinin yhdistelmää ei tule käyttää raskauden aikana, koska pseudoefedriini vähentää verenvirtausta äidin kohdussa,
- CPMP päätteli, että signaalia tulisi tutkia tarkemmin,
- CPMP käsitteli esiintulleita epäilyjä loratadiinin ja pseudoefedriinin yhdistelmän turvallisuudesta ja asianmukaisesta käytöstä johtuen pseudoefedriinin farmakodynaamisesta vaikutuksesta sydämeen ja pseudoefedriinin riippuvuuteen ja väärinkäyttöön johtavasta käytöstä. Tietoja näiden epäilyjen tueksi, muutetun direktiivin 2001/83/EY 116 artiklan edellytysten mukaisesti, ei ollut saatavissa normaaleissa käyttöolosuhteissa, joten CPMP päätti liittää valmisteyhteenvedoon asianmukaiset varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet, mukaan lukien käyttöaiheen rajoittaminen kausiluonteiseen allergiseen nuhaan, mikä rajoittaisi hoitoajan pituutta,
- CPMP:n mielestä loratadiinin ja pseudoefedriinin yhdistelmää sisältävät lääkevalmisteet ovat tehokkaita kausiluonteisen allergisen nuhan ja siihen liittyvän nenän tukkoisuuden oireiden lievittämisessä,
- komitean mielestä loratadiinin ja pseudoefedriinin yhdistelmää sisältävien lääkevalmisteiden hyöty/riskisuhde tämän johdosta ei muuteta kausiluonteisen allergisen nuhan ja siihen liittyvän nenän tukkoisuuden oireiden lievittämisen osalta.

CPMP suositteli näin ollen myyntilupien voimassa pitämistä liitteessä I mainitulle loratadiinin ja pseudoefedriinin yhdistelmää sisältäville lääkevalmisteille muutettuna liitteen III valmisteyhteenvedon mukaisesti.

LIITE III

VALMISTEYHTEENVETO

Huomioitavaa: Oheinen valmisteyhteenveto oli loratadiinia ja pseudoefedriinia sisältäviä lääkkeitä käsittelevän 31 artiklan mukaista tutkimuspyyntöä koskevan Komission päätöksen liitteenä. Teksti oli ajantasainen päätöksentekohetkellä.

Komission päätöksen jälkeen Jäsenvaltioiden viranomaiset päivittävät tuoteinformaatiota tarpeen mukaan. Sen vuoksi tämä valmisteyhteenveto ei välttämättä vastaa tämänhetkistä

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

{KEKSITTY NIMI} 5 mg/120 mg {lääkemuoto}
{KEKSITTY NIMI} 10 mg/240 mg {lääkemuoto}

[Katso Liite I – Täytetään kansallisesti]

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

<Yksi {lääkemuoto} sisältää 5 mg loratadiinia ja 120 mg pseudoefedriinisulfaattia.>
<Yksi {lääkemuoto} sisältää 10 mg loratadiinia ja 240 mg pseudoefedriinisulfaattia.>

[Katso Liite I – Täytetään kansallisesti]

Apuaineet, ks. 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

<Tabletti, päällystetty>
<Depottabletti>
<Depottabletti>

<Tuotteen kuvaus täytetään kansallisesti.>

[Katso Liite I – Täytetään kansallisesti]

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

{KEKSITTY NIMI} {lääkemuoto} on tarkoitettu kausiluonteisen allergisen nuhan oireenmukaiseen hoitoon, kun tähän tilaan liittyy nenän tukkoisuutta.

4.2 Annostus ja antotapa

Aikuiset ja yli 12-vuotiaat lapset:

<[Valmisteille, jotka sisältävät 10 mg/240 mg]

Yksi {KEKSITTY NIMI} {lääkemuoto} kerran päivässä vesilasillisen kera. {Lääkemuoto} niellään kokonaisuena (ei saa murskata, halkaista tai pureskella). {Lääkemuoto} voidaan ottaa ruokailuajoista välittämättä.>

<[Valmisteille, jotka sisältävät 5 mg/120 mg]

Yksi {KEKSITTY NIMI} {lääkemuoto} kahdesti päivässä vesilasillisen kera. {Lääkemuoto} niellään kokonaisuena (ei saa murskata, halkaista tai pureskella). {Lääkemuoto} voidaan ottaa ruokailuajoista välittämättä.>

Ei saa antaa alle 12-vuotiaille, sillä valmisteen tehoa ja turvallisuutta tässä ikäryhmässä ei ole vielä osoitettu.

Hoitoajan tulee olla mahdollisimman lyhyt, eikä hoitoa tule jatkaa oireiden hävittyä. On suositeltavaa rajoittaa hoito noin 10 päivään, sillä pitkäaikaisessa käytössä pseudoefedriinin teho vähenee ajan myötä. Kun ylähengitysteiden limakalvoturvotus on riittävästi lievittynyt, hoitoa voidaan tarvittaessa jatkaa pelkällä antihistamiinilla.

Yhdistelmävalmistetta ei tulisi antaa yli 60-vuotiaille potilaille tai potilaille, joiden maksan tai munuaisten toiminta on heikentynyt (ks. 4.4).

4.3 Vasta-aiheet

{KEKSITTY NIMI} {lääkemuoto} ei tule antaa potilaille, joilla on todettu yliherkkyyttä tai idiosynkrasiaa sen aineosille, jollekin apuaineelle tai adrenergisille aineille.

Koska {KEKSITTY NIMI} sisältää pseudoefedriiniä, sitä ei myöskään tule antaa potilaille, jotka saavat monoamiinioksidaasi (MAO) -estäjiä tai jos niiden käytön lopettamisesta on kulunut vähemmän kuin kaksi viikkoa ja potilaille, joilla on:

- ahdaskulmaglaukooma.
- virtsaretentio.
- sydänverisuonitauti kuten iskeeminen sydänsairaus, takyarytmia tai vaikea hypertensio.
- kilpirauhasen liikatoimintaa.
- aiempi verenvuotohalvaus tai riskitekijöitä, jotka voivat lisätä verenvuotohalvauksen vaaraa, vasokonstriktorin alfa-mimeettisestä aktiivisuudesta johtuen, kun se yhdistetään verisuonia supistavaan aineeseen kuten bromokriptiiniin, pergolidiin, lisuridiin, kabergoliiniin, ergotamiiniin, dihydroergotamiiniin tai muuhun dekonjestanttiin, jota käytetään nenää avaavana, joko suun tai nenän kautta annosteltuna (fenyylipropanoliamiini, fenyyliefedriini, efedriini...).

<[Lisättäväksi/poistettavaksi kansallisesti tarpeen mukaan]

Potilaiden, joilla on ollut vaikeuksia niellä tabletteja tai joilla tiedetään olevan ruoansulatuskanavan yläosan ahtauma tai epänormaali ruokatorven peristaltiikka, ei tule käyttää tätä valmistetta.>

{KEKSITTY NIMI} {lääkemuoto} ei tule käyttää imetyksen aikana (ks.4.6).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Suosittelua annostusta ja hoidon kestoa ei saa ylittää (ks. 4.2).

Sympatomimeetit saattavat aiheuttaa yli 60-vuotiaille muita herkemmin haittavaikutuksia. Yhdistelmävalmisteen tehoa ja turvallisuutta ei ole osoitettu kyseisessä ikäluokassa eivätkä käytettävissä olevat tiedot ole riittävät sopivan annossuosituksen antamiseen. Yli 60-vuotiaiden potilaiden ei tule käyttää yhdistelmävalmistetta.

Maksan ja munuaisten vajaatoiminta: Yhdistelmävalmisteen tehoa ja turvallisuutta ei ole osoitettu maksan ja munuaisten vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla eivätkä käytettävissä olevat tiedot ole riittävät sopivan annossuosituksen antamiseen. Maksan ja munuaisten vajaatoiminnasta kärsivien potilaiden ei tule käyttää yhdistelmävalmistetta.

Potilaille tulee kertoa, että hoito lopetetaan, mikäli ilmaantuu verenpainetta, takykardiaa, palpitaatiota tai rytmihäiriöitä, pahoinvointia tai muita neurologisia oireita (kuten päänsärkyä tai päänsäryn lisääntymistä).

Sympatomimeettiset amiinit saattavat aiheuttaa keskushermoston stimulaatiota, johon liittyy kouristuksia tai kardiovaskulaarinen kollapsi sekä verenpaineen lasku. Näitä oireita esiintyy todennäköisimmin lapsilla, vanhuksilla tai yliannoksen yhteydessä (ks. 4.9).

Varovaisuutta tulee noudattaa potilailla, jotka käyttävät digitalis-valmisteita sekä sydämen rytmihäiriöistä tai korkeasta verenpaineesta kärsivillä potilailla. Varovaisuutta tulee noudattaa myös potilailla, joilla on aiempi sydäninfarkti, diabetes mellitus, virtsarakon kaulan ahtauma tai aiempi bronkospasmi.

Varovaisuutta tulee noudattaa potilailla, joilla on glaukooma, ahtauttava peptinen haava, mahanportin ja pohjukaissuolen ahtauma, eturauhasen liikakasvu, virtsarakon kaulan ahtauma, sydän- ja verisuonitauti tai kohonnut silmänpaine.

Varovaisuutta on myös syytä noudattaa potilailla, joita hoidetaan muilla sympatomimeeteillä mukaan lukien dekonjestantit, ruokahalua hillitsevät aineet tai amfetamiinityypiset psykostimulantit, verenpainelääkkeet, trisykliset antidepressantit ja muut antihistamiinit.

Varovaisuutta on syytä noudattaa migreenipotilailla, joita hoidetaan verisuonia supistavilla torajyväälkaloidilla.

Muiden keskushermostoa stimuloivien aineiden tavoin pseudoefedriinisulfaatin väärinkäyttö on mahdollista ja ylisuuret annokset saattavat viime kädessä aiheuttaa toksisuutta. Jatkuva käyttö voi johtaa toleranssiin ja yliannostuksen riskin kasvamiseen. Lääkkeen käytön äkillisen lopettamisen jälkeen saattaa ilmetä depressiota.

Perioperatiivista äkillistä verenpaineen kohoamista voi esiintyä, jos käytetään haihtuvia halogenoituja anestesia-aineita samanaikaisesti välillisten sympatomimeettien kanssa. Siksi leikkausta suunniteltaessa on suositeltavaa keskeyttää {KEKSITTY NIMI}-lääkitys 24 tuntia ennen anestesiaa.

Urheilijoille tulee kertoa, että pseudoefedriinin käyttö saattaa johtaa positiiviseen tulokseen doping-testissä.

{KEKSITTY NIMI}-valmisteen käyttö tulee lopettaa viimeistään 48 tuntia ennen ihotestejä, sillä antihistamiinit saattavat estää tai pienentää muuten positiivisia ihoreaktioita.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Loratadiinin käyttö samanaikaisesti alkoholin kanssa ei vahvista alkoholin psykomotorisia vaikutuksia.

Loratadiinin leveästä terapeuttisesta indeksistä johtuen kliinisesti merkitseviä yhteisvaikutuksia ei ole odotettavissa eikä niitä ole esiintynyt kliinisissä tutkimuksissa (ks. 5.2).

Monoamiinioksidaasin estäjien samanaikainen käyttö sympatomimeettien kanssa saattaa aiheuttaa vakavan verenpaineen kohoamisen.

Sympatomimeetit vähentävät α -metyyliidopan, mekamyylimiamiinin, reserpiinin, veratrumalkaloidien ja guanetidiinin verenpainetta alentavaa vaikutusta.

Valmisteen yhdistäminen seuraaviin aineisiin ei ole suositeltavaa:

Bromokriptiini, kabergoliini, lisuridi, pergolidi: vasokonstriktion ja kohonneen verenpaineen vaara.

Dihydroergotamiini, ergotamiini, metyyliergometriini, (dopaminergiset vasokonstriktorit): vasokonstriktion ja kohonneen verenpaineen vaara.

Linetsolidi: vasokonstriktion ja kohonneen verenpaineen vaara.

Muut vasokonstriktorit käytettynä joko suun tai nenän kautta vähentämään nenän limakalvojen turvotusta (fenyylipropanoliini, fenyylielfriini, efedriini...): vasokonstriktion vaara.

Antasidit lisäävät pseudoefedriinisulfaatin imeytymisnopeutta, kaoliini vähentää sitä.

4.6 Raskaus ja imetys

Loratadiini ei ollut teratogeeninen eläinkokeissa. {KEKSITTY NIMI} turvallisuutta raskauden aikana ei ole osoitettu. Pseudoefedriinin käyttö hidastaa kohdun verenkiertoa. {KEKSITTY NIMI} ei tule käyttää raskauden aikana.

{KEKSITTY NIMI} erittyy äidinmaitoon. Siksi {KEKSITTY NIMI} käyttö imetyksen aikana ei ole suositeltavaa.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Kliiniset tutkimukset ovat osoittaneet, että loratadiinilla ei ole vaikutusta ajokykyyn. Potilaita on kuitenkin informoitu, että erittäin harvoin on esiintynyt uneliaisuutta, joka saattaa vaikuttaa ajokykyyn ja kykyyn käyttää koneita.

Pseudoefedriinisulfaattilla ei oleteta olevan vaikutusta psykomotoriseen aktiviteettiin.

4.8 Haittavaikutukset

<[Valmisteille, jotka sisältävät 10 mg/240 mg]

kliinisten tutkimusten aikana raportoidut haittavaikutukset, joita esiintyi enemmän kuin lumelääkkeellä, 10 mg/240 mg {lääkemuoto} erittäin yleinen (> 1/10); yleinen (> 1/100, < 1/10); melko harvinainen (> 1/1000, < 1/100); harvinainen (> 1/10,000, < 1/1000); erittäin harvinainen (< 1/10,000)	
Psyykkiset häiriöt Yleinen:	Ruokahaluttomuus, hermostuneisuus, uneliaisuus, unettomuus
Hermoston häiriöt (ääreis- ja keskushermosto) Yleinen:	Huimaus, hyperkinesia
Autonomisen hermojärjestelmän häiriöt Yleinen:	Suun kuivuminen
Sydänhäiriöt Melko harvinainen:	Takykardia, palpitaatio
Hengityselin-, rintakehä- ja välikarsinahäiriöt Melko harvinainen:	Nuha, nenäverenvuoto
Ruoansulatuskanavan häiriöt Melko harvinainen:	Ummetus, pahoinvointi
Yleisluntoiset häiriöt Yleinen:	Väsymys

>

<[Valmisteille, jotka sisältävät 5 mg/120 mg]

kliinisten tutkimusten aikana raportoidut haittavaikutukset, joita esiintyi enemmän kuin lumelääkkeellä, 5 mg/120 mg {lääkemuoto} erittäin yleinen (> 1/10); yleinen (> 1/100, < 1/10); melko harvinainen (> 1/1000, < 1/100); harvinainen (> 1/10,000, < 1/1000); erittäin harvinainen (< 1/10,000)	
Aineenvaihdunta- ja ravitsemushäiriöt Yleinen:	Jano
Psyykkiset häiriöt Yleinen: Erittäin yleinen:	Hermostuneisuus, uneliaisuus, masentuneisuus, levottomuus, ruokahaluttomuus Unettomuus
Hermoston häiriöt (ääreis- ja keskushermosto) Melko harvinainen: Yleinen:	Sekavuus, vapina Huimaus
Autonomisen hermojärjestelmän häiriöt Melko harvinainen: Erittäin yleinen:	Lisääntynyt hikoilu, kuumat aallot, makuaistin muutokset Suun kuivuminen
Silmäsairaudet Melko harvinainen:	Poikkeava lakrimaatio
Korva- ja sisäkorvahäiriöt Melko harvinainen:	Tinnitus

Sydänhäiriöt Melko harvinainen: Yleinen:	Palpitaatio Takykardia
hengityselin-, rintakehä- ja välikarsinahäiriöt melko harvinainen: yleinen:	Nenäverenvuoto Nielutulehdus, nuha
ruoansulatuskanavan häiriöt yleinen:	Ummetus, pahoinvointi
munuais- ja virtsatiehäiriöt melko harvinainen:	Virtsaamishäiriöt
ihon ja ihonalaiskerrosten häiriöt melko harvinainen: yleisluontoiset häiriöt yleinen:	Kutina Päänsärky, väsymys

>

Muut haittavaikutukset, joita on raportoitu erittäin harvoin *{INVENTED NAME}* markkinoillaolonaikana, on lueteltu alla olevassa taulukossa.

immuunijärjestelmän häiriöt	Anafylaksi
hermoston häiriöt	Huimaus
verisuonistohäiriöt	Kohonnut verenpaine
hengityselin-, rintakehä- ja välikarsinahäiriöt	Yskä, bronkospasmi
maksa- ja sappihäiriöt	Maksan toiminnan häiriö
munuais- ja virtsatiehäiriöt	Virtsaumpi
ihon ja ihonalaiskerrosten häiriöt	Hiustenlähtö

Muita haittavaikutuksia, joita on raportoitu pelkällä loratadiinilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa ja valmisteen markkinoillaolonaikana, ovat lisääntynyt ruokahalu, ihottuma ja gastriitti.

4.9 Yliannostus

Yliannostuksen oireet ovat luonteeltaan enimmäkseen sympatomimeettisiä, lukuun ottamatta vähäistä sedaatiota, jota loratadiini saattaa aiheuttaa suositeltuun annokseen verrattuna moninkertaisilla annoksilla. Oireet voivat vaihdella keskushermoston lamaantumisesta (sedaatio, apnea, alentunut henkinen valppaus, syanoosi, kooma, kardiovaskulaarinen kollapsi) sen stimulaatioon (unettomuus, hallusinaatiot, vapina, kouristukset) sekä mahdollisesti johtaa kuolemaan. Muita oireita saattavat olla päänsärky, ahdistuneisuus, virtsaamisvaikeus, lihasheikkous ja -jännitys, euforia, kiihtymys, takykardia, palpitaatiot, janon tunne, hikoilu, pahoinvointi, oksentelu, kipu sydämalassa, huimaus, tinnitus, ataksia, näön hämärtäminen ja verenpaineen kohoaminen tai aleneminen. Keskushermoston stimulaatiota esiintyy todennäköisimmin lapsilla, kuten myös atropiinin kaltaisia oireita (suun kuivuminen, tuijottavat ja laajentuneet pupillit, punastuminen, hypertermia ja maha-suolikanavan oireet).

Hoito: Yliannostuksen tapahduttua on välittömästi aloitettava oireenmukainen ja elintoimintoja ylläpitävä hoito ja sitä tulee jatkaa niin kauan kuin tarpeen. Vatsaan jääneen lääkkeen imeytymistä voidaan yrittää estää antamalla veteen sekoitettua lääkehiiltä. Suoritetaan mahahuuhtelu fysiologisella keittosuolaliuoksella, etenkin lapsille. Aikuisille voidaan käyttää myös vesijohtovettä. Tällöin tulee kuitenkin poistaa mahdollisimman suuri osa edellisestä annoksesta ennen seuraavaa instillaatiota.

Loratadiinia ei voi poistaa hemodialyysillä. Ei tiedetä, poistuuko se peritoneaalidialyysillä. Ensiavun jälkeen potilaan terveydentilaa tulee tarkkailla.

Pseudoefedriinin yliannostuksen hoito on oireenmukaista ja elintoimintoja ylläpitävää. Stimulantteja (analeptisia aineita) ei saa käyttää. Verenpaineen kohoamista voidaan hallita alfasalpaajilla ja takykardiaa beetasalpaajilla. Lyhytvaikutteisia barbituraatteja, diatsepaamia tai paraldehydiä voidaan antaa estämään kouristuksia. Hyperpyreksia, etenkin lasten, voi vaatia pyyhkimistä haaleaan veteen kastetulla pesusienellä tai hypotermiahuovan käyttöä. Apneaa hoidetaan avustamalla potilaan hengitystä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systeemiset antihistamiinit, ATC-koodi: R06A X13.
Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systeemisesti käytettävät nenän tukkoisuutta lievittävät valmisteet, ATC-koodi: R01BA52.

{KEKSITTY NIMI} depottabletin farmakodynamiikka liittyy suoraan sen aineosien farmakodynamiikkaan.

Loratadiini on trisyklinen antihistamiini, jolla on selektiivinen, perifeerinen, H₁-reseptoreita salpaava vaikutus. Loratadiinilla ei ole merkitsevää vaikutusta H₂-reseptoreihin. Se ei estä noradrenaliinin soluunottoa eikä sillä ole käytännössä vaikutusta kardiovaskulaariseen toimintaan tai sydämen normaaliin tahdistukseen.

Loratadiinilla ei ole kliinisesti merkitsevää sedatiivista tai antikolinergista vaikutusta valtaosalla käyttäjistä ja suositellulla annoksella.

Pitkäaikaisessa hoidossa ei havaittu kliinisesti merkitseviä vitaaliarvojen, laboratorioarvojen, fyysisen tilan tai sydänfilmin muutoksia.

Pseudoefedriinisulfaatti (d-isoefedriinisulfaatti) on sympatomimeettinen aine, jolla on voimakkaampi α -mimeettinen vaikutus kuin β -aktiivisuus. Suun kautta annettuna pseudoefedriinisulfaatilla on nenän limakalvoja supistava vaikutus, joka johtuu vasokonstriktiivisesta aktiivisuudesta. Sillä on välillinen sympatomimeettinen vaikutus, joka johtuu pääosin adrenergisten välittäjäaineiden vapautumisesta postganglionarisista hermopäätteistä.

Pseudoefedriinin anto suun kautta suositeltuna annoksina voi aiheuttaa muita sympatomimeettisiä vaikutuksia, kuten verenpaineen kohoamista, takykardiaa tai keskushermoston kiihottumista.

5.2 Farmakokinetiikka

Loratadiini: Suun kautta annettu loratadiini imeytyy nopeasti ja hyvin ja sillä on runsas ensikierron metabolia pääasiassa CYP3A4- ja CYP2D6-entsyymien välittämänä. Päämetaboliitti desloratadiini (DL) on farmakologisesti aktiivinen ja aikaansaa suuren osan kliinisiä vaikutuksia. Loratadiinin ja DL:n maksimipitoisuus plasmassa (T_{max}) saavutetaan 1-1,5 tunnissa ja 1,5-3,7 tunnissa annostelun jälkeen.

Kontrolloiduissa tutkimuksissa on raportoitu plasman loratadiinipitoisuuden nousevan samanaikaisen ketokontasoli-, erytromysiini- ja simetidiinihoidon yhteydessä. Kliinisesti merkitseviä muutoksia ei ole havaittu, ei myöskään elektrokardiogrammissa.

Loratadiini sitoutuu runsaasti (97 %-99 %) ja sen aktiivinen metaboliitti kohtalaisesti (73 %-76 %) plasman proteiineihin.

Terveillä koehenkilöillä loratadiinin jakaantumisvaiheen puoliintumisaika plasmassa on yksi tunti ja sen aktiivisen metaboliitin puoliintumisaika kaksi tuntia. Keskimääräinen eliminaation puoliintumisaika loratadiinilla on 8,4 tuntia (vaihteluväli 3-20 tuntia) ja sen aktiivisella metaboliitilla 28 tuntia (vaihteluväli 8,8-92 tuntia).

Noin 40 % annoksesta erittyy virtsaan ja 42 % ulosteisiin lähinnä konjugoituneina metaboliitteina kymmenen päivän aikana. Annoksesta noin 27 % erittyy virtsaan ensimmäisten 24 tunnin aikana. Alle 1 % vaikuttavasta aineesta erittyy muuttumattomana, loratadiinina tai desloratadiinina.

Loratadiinin ja sen aktiivisen metaboliitin hyötyosuus on verrannollinen käytettyyn annokseen.

Loratadiinin ja sen metaboliittien farmakokineettinen profiili on samankaltainen terveissä aikuisissa ja terveissä iäkkäissä.

Munuaisten kroonisesta vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla loratadiinin ja sen aktiivisen metaboliitin AUC-arvot sekä plasman huippupitoisuudet (C_{max}) kohosivat verrattuna potilaisiin, joilla munuaisten toiminta oli normaalia. Loratadiinin ja sen metaboliitin keskimääräiset eliminaation puoliintumisaajat eivät merkitsevästi poikenneet terveillä koehenkilöillä havaituista. Hemodialyysi ei vaikuttanut loratadiinin tai sen aktiivisen metaboliitin farmakokinetiikkaan kroonisesta munuaisten vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla.

Potilailla, joilla oli krooninen alkoholin aiheuttama maksasairaus, loratadiinin AUC-arvot ja huippupitoisuudet plasmassa (C_{max}) olivat kaksinkertaiset. Aktiivisen metaboliitin farmakokinetiikka ei poikennut merkitsevästi verrattuna potilaisiin, joilla oli normaali maksan toiminta. Eliminaation puoliintumisaajat loratadiinilla ja sen metaboliitilla olivat 24 ja 37 tuntia ja kasvoivat, mitä vakavammasta maksan toimintahäiriöstä oli kysymys.

Loratadiini ja sen aktiivinen metaboliitti erittyvät äidinmaitoon.

Pseudoefedriinisulfaatti: Suun kautta annettu pseudoefedriinisulfaatti imeytyy nopeasti ja täydellisesti. Vaikutus alkaa 30 minuutin kuluessa annoksen ottamisesta ja 60 mg:n annoksella saatu dekonjestanttinen vaikutus säilyy 4-6 tuntia. Pseudoefedriinisulfaatti metaboloituu epätäydellisesti maksassa N-demetylaation kautta inaktiiviseksi metaboliitiksi.

Sen eliminaation puoliintumisaika ihmisessä on 5-8 tuntia, kun virtsan keskimääräinen pH on 6. Lääkeaine ja sen metaboliitti erittyvät virtsaan, 55-75 % annoksesta erittyy muuttumattomana. Erittymisnopeus lisääntyy ja vaikutusaika vähenee virtsan ollessa hapan (pH 5). Virtsan pH:n kohotessa tapahtuu osittaista imeytymistä.

Pseudoefedriinin oletetaan läpäisevän istukan ja kulkeutuvat selkäydinnesteeseen.

Vaikuttava aine erittyy äidinmaitoon.

Ruoka voi lisätä imeytyneen loratadiinin määrää, mutta tällä ei ole kliinistä merkitystä. Tätä ei ole havaittu pseudoefedriinillä.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Loratadiinin prekliinisten, turvallisuutta, farmakologiaa, toistuvan annon toksisuutta, genotoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien tavanomaisten tutkimusten tulokset eivät viittaa mihinkään erityiseen vaaraan ihmisillä käytettäessä.

Yhdistelmävalmisteen toksisuus: Kerta- ja moniannostutkimuksissa loratadiinin ja pseudoefedriinisulfaatin yhdistelmän toksisuus oli vähäistä. Yhdistelmä ei ollut toksisempi kuin kumpikaan sen yksittäisistä aineosista ja havaitut vaikutukset liittyivät yleensä pseudoefedriinikomponenttiin.

Loratadiinin lisääntymistoksisuustutkimuksissa ei havaittu teratogeenisia vaikutuksia. Rotilla havaittiin kuitenkin pitkittynyttä synnytystä ja jälkeläisten vähentyntä elinkykyisyyttä kun plasman pitoisuudet (AUC) olivat 10-kertaiset verrattuna kliinisillä annoksilla saavutettuihin pitoisuuksiin.

Loratadiinin ja pseudoefedriinin yhdistelmä ei ollut teratogeeninen lisääntymistoksisuustutkimuksissa, kun sitä annettiin rotille suun kautta jopa 150 mg/kg/vrk annoksina (30 kertaa suositeltu kliininen annos) ja kaniineille jopa 120 mg/kg/vrk annoksina (24 kertaa suositeltu kliininen annos).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

[Täytetään kansallisesti]

6.2 Yhteensopimattomuudet

[Täytetään kansallisesti]

6.3 Kestoaika

[Täytetään kansallisesti]

6.4 Säilytys

[Täytetään kansallisesti]

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

[Katso Liite I - Täytetään kansallisesti]

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

[Katso Liite I - Täytetään kansallisesti]

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

[Täytetään kansallisesti]

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

[Täytetään kansallisesti]

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

[Täytetään kansallisesti]