

ANNEXE I

**LISTE DES NOMS DES MÉDICAMENTS,
TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ, DOSAGES, FORME
PHARMACEUTIQUE, VOIE D'ADMINISTRATION, EMBALLAGES ET TAILLES
D'EMBALLAGE DANS LES ÉTATS MEMBRES**

État membre	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom du médicament	Dosage	Forme pharmaceutique	Voie d'administration	Conditionnement	Taille de l'emballage
AU	Aesca chem.pharm. Fabrik GmbH., Badner Straße 23, A-2514 Traiskirchen, Autriche	Clarinase - Manteldragees	5 mg loratadine +120 mg pseudoephedrine	Comprimé enrobé	Voie orale	Plaquette thermoformée	10
AU	Aesca chem.pharm. Fabrik GmbH., Badner Straße 23, A-2514 Traiskirchen, Autriche	Clarinase retard Dragees	10 mg loratadine + 240 mg pseudoephedrine	Comprimé enrobé	Voie orale	Plaquette thermoformée	10
BE	Schering Plough N.V. Rue de Stalle 73 B-1180 Brussels Belgique	Clarinase 120/5 (Repetabs)	5 mg loratadine (+ Pseudo- ephedrine sulfate 120 mg)	Comprimé à libération prolongée	Voie orale	Plaquette thermoformée	14 10, 14, 20, 28, 30, 50, 100 – pour exportation
BE	Schering Plough N.V. Rue de Stalle 73 B-1180 Brussels Belgique	Clarinase 240/10 once daily	10 mg loratadine (+ Pseudo- ephedrine sulfate 240 mg)	Comprimé à libération prolongée	Voie orale	Plaquette thermoformée	1, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 100
BE	Schering Plough N.V. Rue de Stalle 73 B-1180 Brussels Belgique	Prospel	5 mg loratadine (+ Pseudo- ephedrine sulfate 120 mg)	Comprimé à libération prolongée	Voie orale	Plaquette thermoformée	10, 14, 4, 10, 20, 28, 30, 50, 100 – pour exportation
FI	Schering-Plough Europe, 73, Rue De Stalle, B-1180 Brussels, Belgique	Clarinase	10 mg loratadine/ 240 mg pseudoeph- edrine	Comprimé à libération prolongée	Voie orale	Plaquette thermoformée	1, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 100

État membre	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom du médicament	Dosage	Forme pharmaceutique	Voie d'administration	Conditionnement	Taille de l'emballage
FR	Schering Plough 92, rue Baudin F-92307 Levallois Perret Cedex, France	CLARINASE	10 mg loratadine + 240 mg pseudo- ephedrine sulphate	Comprimé à libération prolongée	Voie orale	Plaquette thermoformée (PVC/Alu)	1, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 100
FR	Schering Plough 92, rue Baudin F-92307 Levallois Perret Cedex, France	CLARINASE REPETABS	5 mg loratadine + 120 mg pseudoephedrine	Comprimé à libération modifiée	Voie orale	Plaquette thermoformée (PVC/Alu)	10, 14, 20
FR	Schering Plough 92, rue Baudin F-92307 Levallois Perret Cedex, France	LORATADINE/ SULFATE de PSEUDOEPHEDRINE	5 mg loratadine + 120 mg pseudoephedrine	Comprimé à libération modifiée	Voie orale	Plaquette thermoformée (PVC/Alu)	10, 14, 20
GR	Schering Plough A.Φ.B.E.E. 63 Agiou Dimitriou GR-17456 Alimos Grèce	Clarityne D	5 + 120 mg pseudo- epinephrine sulphate	Comprimé à libération modifiée	Voie orale	Plaquette thermoformée	14
GR	Schering Plough A.Φ.B.E.E. 63 Agiou Dimitriou GR-17456 Alimos Grèce	Clarityne-D	10 + 240 mg pseudo- epinephrine sulphate	Comprimé à libération prolongée	Voie orale	Plaquette thermoformée	7, 14
IC	Schering-Plough Europe, Rue de Stalle, B-1180 Brussels Belgique	Clarínase	10 mg loratadine + 240 mg pseudoephedrine	Comprimé à libération prolongée	Voie orale	Plaquette thermoformée	10

État membre	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom du médicament	Dosage	Forme pharmaceutique	Voie d'administration	Conditionnement	Taille de l'emballage
IT	Italfarmaco SPA Via Dei Lavoratori, 54 I-20092 Cinisello Balsamo Milano Italie	Frinase	Loratadine 5 mg/pseudoephedrine sulph 120 mg	Modified-release Comprimé enrobé	Voie orale	Plaquette thermoformée	20
IT	Schering Plough SPA Via Ripamonti, 89 I-20141 Milano, Italie	Clarinase	Loratadine 5 mg/pseudoephedrine sulph 120 mg	Modified-release Comprimé enrobé	Voie orale	Plaquette thermoformée	20
IT	Schering Plough SPA Via Ripamonti, 89 I-20141 Milano, Italie	Narinex	Loratadine 10 mg/pseudoephedrine sulph 240 mg	Comprimé à libération prolongée	Voie orale	Plaquette thermoformée (ACLAR/PE/PVC)	100
IT	Schering Plough SPA Via Ripamonti, 89 I-20141 Milano, Italie	Narinex	Loratadine 10 mg/pseudoephedrine sulph 240 mg	Comprimé à libération prolongée	Voie orale	Plaquette thermoformée (ACLAR/PE/PVC)	1, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50
LU	SCHERING-PLOUGH s.a. 73, Rue de Stalle B-1180 Brussels Belgique	Clarinase 120/5	5 mg + 120 mg pseudoephedrine	Comprimé à libération prolongée	Voie orale	Plaquette thermoformée	14
LU	SCHERING-PLOUGH s.a. 73, Rue de Stalle B-1180 Brussels, Belgium	Clarinase 240/10 once daily	10 mg + 240 mg pseudoephedrine	Comprimé à libération prolongée	Voie orale	Plaquette thermoformée	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	Comprimé à libération modifiée	Voie orale	Plaquette thermoformée	14, 20

État membre	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché	Nom du médicament	Dosage	Forme pharmaceutique	Voie d'administration	Conditionnement	Taille de l'emballage
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	Comprimé à libération prolongée	Voie orale	Plaquette thermoformée	7, 14
SP	Laboratorios Lesvi S.A. C/Argent 1. Pol. Ind. Can Pegri ES-08755 Castellbisbal, Barcelona, Espagne	Rinociveran	Loratadine 10 mg/ pseudoephedrine sulphate 240 mg	Comprimé à libération prolongée	Voie orale	Plaquette thermoformée (PVC/AL)	10
SP	Schering-Plough S.A. Km 36 Carret Nacional 1 ES-28750 San Agustin de Guadalix Madrid, Espagne	Narine Repetabs	Loratadina 5 mg/pseudoephedrine sulphate 120 mg	Comprimé à libération modifiée	Voie orale	Plaquette thermoformée	20
SP	Schering-Plough S.A. Km 36 Carret Nacional 1 ES-28750 San Agustin de Guadalix Madrid, Espagne	Narine Retard	Loratadina 10 mg/ pseudoephedrine 240 mg	Comprimé à libération prolongée	Voie orale	Plaquette thermoformée	10

ANNEXE II

CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS DE LA MODIFICATION DES RÉSUMÉS DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT PRÉSENTÉS PAR L'EMEA

CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES

RÉSUMÉ GÉNÉRAL DE L'ÉVALUATION SCIENTIFIQUE DES MÉDICAMENTS CONTENANT DE LA LORATADINE ET DE LA PSEUDOÉPHÉDRINE (voir annexe I)

La loratadine est un composé antihistaminique appartenant au groupe des antagonistes des récepteurs H-1 et est disponible sur le marché de nombreux États membres depuis au moins 10 ans. La pseudoéphédrine est un décongestionnant nasal qui a des effets sympathomimétiques indirects, notamment stimulation de la par libération d'agents adrénérgiques à partir des terminaisons nerveuses postganglionnaires. La loratadine et la pseudoéphédrine sont associées comme suit sur le marché: 5 mg de loratadine/120 mg de pseudoéphédrine et 10 mg de loratadine/240 mg de pseudoéphédrine.

Au début de l'année 1999, l'Agence Suédoise des médicaments (MPA) a été informée de données issues du Registre médical suédois des naissances (SMBR) indiquant que l'utilisation de la loratadine durant les trois premiers mois de la grossesse pourrait être associée à un risque accru d'hypospadias chez le nouveau-né mâle. La base de données était constituée de données relatives à 1 020 nourrissons, nés de femmes ayant indiqué avoir utilisé de la loratadine avant la première visite prénatale. Une évaluation ultérieure d'un point de vue préclinique et des cas cliniques rapportés a permis de conclure qu'il pouvait s'agir d'une découverte fortuite. En outre, les données d'une étude préclinique n'ont pas indiqué d'effet anti-androgène de la loratadine alors qu'il pouvait s'agir d'un des mécanismes possibles.

Dans une analyse de novembre 2001, l'alerte précédente s'est précisée. Parmi 2 780 grossesses exposées, 15 cas d'hypospadias ont été rapportés par rapport à une incidence prévue de 6 à 7 cas. Sur la base de ces données, la MPA a considéré qu'il ne pouvait être exclu que l'utilisation de la loratadine pendant les trois premiers mois de la grossesse soit associée à un risque accru d'hypospadias.

Le 25 avril 2002, la Suède a saisi l'EMA en vertu de l'article 31 de la directive 2001/83/CE, telle que modifiée. Sur la base des données du Registre médical suédois des naissances, qui ne pouvait exclure que l'utilisation de la loratadine pendant les trois premiers mois de la grossesse est susceptible d'être associée à un risque accru d'hypospadias, la Suède a considéré qu'il y avait un intérêt pour la Communauté à réévaluer le profil bénéfice/risque complet de la loratadine et a invité le CPMP à se prononcer sur l'octroi, le maintien, la modification, la suspension ou le retrait éventuels des demandes d'enregistrement et des autorisations de mise sur le marché de médicaments contenant de la loratadine.

EFFICACITÉ

L'efficacité des médicaments contenant de la loratadine a été examinée au sein du CPMP sur la base des rapports d'évaluation du rapporteur et du co-rapporteur et des données présentées par les demandeurs/titulaires d'autorisation de mise sur le marché (TAMM).

Le CPMP a considéré qu'il a été démontré que la loratadine réduit de manière significative les symptômes de la rhinite allergique saisonnière (RAS) lorsqu'ils sont accompagnés d'une congestion nasale. L'efficacité a été évaluée sur la base de la réduction de l'ensemble des symptômes de rhinite et de ceux de congestion nasale. L'association de la loratadine et de la pseudoéphédrine a été plus efficace que la loratadine seule pour l'atténuation de la congestion nasale et que la pseudoéphédrine seule pour la réduction des scores totaux de symptômes, et significativement plus efficace que le placebo pour la réduction des scores de symptômes de la RAS.

Le CPMP s'est enquéri de l'indication relative à la rhinite allergique apériodique (RAA). Bien que la pathophysiologie soit susceptible d'être identique à celle de la RAS, les patients atteints de RAA en souffrent toute l'année, ce qui induit un recours plus chronique à la loratadine associée à la pseudoéphédrine. En outre, aucune donnée n'est disponible quant à l'intervalle entre les étapes du traitement nécessaire pour garantir que la récurrence de la thérapie est motivée par les symptômes congestifs et non par un quelconque phénomène de dépendance. Suite aux questions du CPMP relatives à l'usage approprié de l'association de produits à la lumière du profil de sécurité de la pseudoéphédrine, les demandeurs/TAMM ont supprimé toute mention de la rhinite allergique apériodique dans leur proposition de résumé des caractéristiques du produit (RCP) fournie parmi leurs réponses.

Le CPMP a mis en question l'utilité de l'association loratadine/pseudoéphédrine chez les enfants âgés de moins de 15 ans. Les enfants âgés de 12 à 15 ans ont été inclus dans les études cliniques réalisées pour évaluer la sécurité et l'efficacité de l'association. Néanmoins, il convient d'indiquer sous la rubrique 4.2 du RCP que l'efficacité et la sécurité n'ont pas été étudiées chez les enfants de moins de 12 ans.

Sur la base des données disponibles, le CPMP a conclu que l'association loratadine/pseudoéphédrine est efficace pour le traitement symptomatique de la rhinite allergique saisonnière, lorsque celle-ci s'accompagne d'une congestion nasale.

SÉCURITÉ

Le profil global de sécurité des médicaments contenant de la loratadine a été revu par le CPMP. La sécurité des médicaments contenant de la loratadine a été examinée au sein du CPMP, sur la base des rapports d'évaluation du rapporteur et du co-rapporteur et sur la base des données présentées par les demandeurs/TAMM.

Sécurité générale

Le CPMP a revu les données disponibles, lesquelles incluaient les résumés généraux des études cliniques et les données post-marketing.

Les effets indésirables de la loratadine les plus fréquemment signalés comme supérieurs au placebo étaient les suivants: somnolence, céphalées, augmentation d'appétit et insomnie. Autres effets indésirables signalés très rarement pendant la période de post-marketing: anaphylaxie, vertige, tachycardie, palpitations, nausée, sécheresse de la bouche, gastrite, anomalie des fonctions hépatiques, éruptions cutanées, alopécie et fatigue. S'agissant des médicaments contenant l'association loratadine/pseudoéphédrine, le profil des effets indésirables est comparable à celui de la loratadine considérée seule, à l'exception d'effets indésirables tels que l'insomnie, la sécheresse de la bouche, les étourdissements et la nervosité, qui sont généralement ou très généralement signalés et sont vraisemblablement imputables à la pseudoéphédrine.

Le CPMP s'est enquéri de l'utilisation sans danger de l'association pendant plus de 5 jours. Les études cliniques ont été conduites sur une période de 14 jours et l'incidence globale des EI relatifs signalés au cours des 5 premiers jours a été nettement supérieure à ceux signalés au-delà. Le CPMP a conclu qu'il convenait d'indiquer sous la rubrique 4.2 du RCP que la durée du traitement devait être la plus courte possible et que celui-ci devait être arrêté à la disparition des symptômes. Il devra aussi être indiqué qu'il est recommandé de limiter le traitement à environ 10 jours, l'activité de la pseudoéphédrine diminuant dans le temps.

Le profil bénéfice/risque du traitement systémique avec l'association loratadine/pseudoéphédrine par rapport à celui avec la loratadine et une application topique de la pseudoéphédrine a été examiné. Le CPMP a considéré que l'application topique de pseudoéphédrine est également associée à des effets indésirables, comme la tachyphylaxie, la congestion rebond et la rhinite médicamenteuse, qui sont susceptibles de limiter l'utilisation de produits topiques.

Le CPMP s'est enquéri du risque de convulsions induites par les vasoconstricteurs. Une mise en garde a été insérée sous la rubrique 4.4 avec mention d'une référence croisée à la rubrique 4.9 indiquant que la stimulation du système nerveux central accompagnée de convulsions ou collapsus cardio-vasculaire et hypotension est susceptible d'être produite par des amines sympathomimétiques et que ces effets peuvent intervenir chez les enfants, les sujets âgés ou en cas de surdose.

Le CPMP a fait part de ses inquiétudes s'agissant de l'utilisation sans danger et adaptée de l'association loratadine/pseudoéphédrine à la lumière de l'effet pharmacodynamique connu de la pseudoéphédrine sur le cœur, et de la dépendance et de l'accoutumance à la pseudoéphédrine. Considérant l'article 116 de la directive 2001/83/CE, telle que modifiée, aucune donnée n'ayant confirmé ces inquiétudes dans les conditions normales d'emploi, le CPMP a convenu d'introduire des mises garde et des précautions d'emploi adaptées dans le RCP, dont la limitation de l'indication à la rhinite saisonnière afin que la durée de traitement soit écourtée.

Hypospadias

Études réalisées à ce jour

Registre médical suédois des naissances (SMBR)

En Suède, l'utilisation de médicaments est enregistrée à la première visite prénatale. Celle-ci intervient avant la 14^e semaine de la grossesse pour au moins 90 % des femmes enceintes. L'utilisation de médicaments enregistrée durant les trois premiers mois est inscrite au SMBR et ces données sont ensuite corrélées à celles concernant la fin de la grossesse. Ainsi, l'utilisation de médicaments est enregistrée de manière prospective par rapport à la fin de la grossesse. En Suède, la très grande majorité des accouchements (au moins 98 %) sont portés dans le SMBR, soit environ 90 000/an, et la base contient des données sur plus de 500 000 grossesses.

Dans une analyse des données du SMBR réalisée en novembre 2001, 15 cas d'hypospadias ont été identifiés parmi 2 780 grossesses exposées à la loratadine. La prévalence totale d'hypospadias observée dans le SMBR était de 2,1 sur 1 000 grossesses (garçons et filles). Ce chiffre était de 5,4 chez les enfants (garçons et filles) nés de mères déclarant avoir pris de la loratadine au début de la grossesse. L'*odds ratio* global ajusté, déterminé en fonction de l'année de naissance, de l'âge maternel et la parité, était de 2,3 [IC 95 % 1,4-3,6]. Parmi les 15 cas, la gravité a été répertoriée comme faible dans 11 cas, modérée dans un cas et non enregistrée dans 3 cas.

L'hypospadias est une malformation relativement courante. Il existe une grande variabilité des incidences rapportées ; cependant, le CPMP a constaté que la prévalence totale des hypospadias dans le SMBR concorde avec les incidences rapportées historiquement de 0,5 à 3 par 1 000 naissances vivantes.

Le CPMP a considéré que les erreurs possibles identifiées dans le SMBR, comprenant les erreurs de classification pourraient biaiser l'estimation du risque relatif vers 1 ou même ne pas l'affecter. L'existence d'erreurs de classification devrait être considérée comme un facteur contribuant à la puissance de l'alerte. Le fait qu'un biais non différentiel attribuable à une erreur de classification ait pour effet de sous-estimer l'association réelle, est conforme à la théorie et à l'expérience épidémiologiques connues. Il est improbable que l'erreur se produise dans le sens opposé, par exemple à travers l'enregistrement de l'utilisation du médicament (l'issue de la grossesse n'est pas connue au moment de la visite prénatale) ou lors du diagnostic de l'hypospadias. Le CPMP a constaté que les facteurs confondants connus ont été pris en compte dans les analyses (par exemple, la parité, le tabagisme, l'âge, etc.).

Autres registres de naissances, bases de données et études de cas témoins

Des données consignées dans deux autres registres de naissances ont été présentées. Une fois combinées, elles fournissent 318 cas de femmes exposées à la loratadine pendant les trois premiers mois de la grossesse. L'examen n'a permis d'identifier aucun cas d'hypospadias lié à l'utilisation de loratadine par la mère ainsi qu'aucune preuve d'un taux accru d'anomalies congénitales majeures parmi la descendance des mères exposées à la loratadine pendant les trois premiers mois.

Le CPMP a considéré que les données du registre présentées tendent à confirmer que la loratadine ne présente pas de risque tératogène majeur. Cependant, même si aucune association entre la loratadine et l'hypospadias n'a été identifiée, on ne peut conclure que la loratadine n'augmente pas le taux d'hypospadias car le nombre de grossesses dans les registres était trop faible.

Issue des grossesses chez les femmes prenant de la loratadine

Le CPMP a examiné les rapports post-marketing spontanés d'utilisation de la loratadine durant la grossesse. Quelque 250 cas d'utilisation de la loratadine pendant la grossesse ont été rapportés. Ces rapports incluent les 15 cas d'hypospadias du SMBR et 8 notifications spontanées qui ont été reçus après l'ouverture de la procédure de saisine en vertu de l'article 31. Sur la base de ces déclarations en tenant compte de l'estimation de l'utilisation de la loratadine au niveau mondial, le CPMP a conclu que les données rapportées spontanément n'ont pas causé d'inquiétude concernant l'utilisation de la loratadine pendant la grossesse. Par ailleurs, considérant la probable sous-notification, ces données ne sont pas assez solides pour conclure que l'utilisation de la loratadine pendant la grossesse est sûre.

Le nombre total de grossesses exposées à la loratadine dans le monde n'est pas connu mais il est probablement considérable. Si la notification spontanée fournissait des données fiables, un certain nombre d'hypospadias aurait été attendu en fonction de l'incidence «naturelle». Par conséquent, les données présentées montrent que des cas d'hypospadias n'ont pas été spontanément signalés comme effet indésirable du médicament. Aussi, la notification spontanée fournit une garantie mineure concernant la sécurité de l'utilisation de la loratadine pendant la grossesse.

L'information disponible dans la littérature médicale n'indique pas un risque accru de malformation congénitale lié à l'utilisation de la loratadine. Aucun signalement d'hypospadias ni de malformation congénitale liée à la loratadine n'a été relevé dans la documentation publiée. Trois études comparant les issues de grossesses exposées à la loratadine à des grossesses contrôles ont été identifiées. En général, le nombre de sujets exposés à la loratadine était faible (47 à 93 sujets), les protocoles des études étaient variables (prospectives vs. rétrospectives) et les informations concernant l'étude étaient limitées.

Le CPMP a conclu que les trois études citées n'indiquent pas un risque accru de malformations congénitales liées à l'utilisation de la loratadine. Cependant, le nombre total de femmes exposées à la loratadine dans ces études est inférieur à 200.

Études précliniques

Développement des organes génitaux externes mâles et importance des androgènes

Le CPMP a conclu que l'activité anti-androgène est le seul mécanisme non génétique actuellement connu pour l'induction de l'hypospadias. Néanmoins, il y a des exemples où une association entre l'hypospadias et la prise de médicaments a été démontrée chez l'homme, par exemple dans le cas des insulines et de l'acide valproïque. Parmi ces cas, les mécanismes possibles n'ont pas été définis, mais ils ne sont probablement pas directement liés à l'activité anti-androgène.

De surcroît, le CPMP a considéré qu'il n'y a aucune preuve, dans la bibliographie ou d'autres sources, supportant le fait que l'hypospadias, induit par l'intermédiaire du mécanisme connu, puisse se produire sans autre signe d'effets liés aux hormones, c'est-à-dire des signes d'action anti-androgène.

Mesures anti-androgènes dans des études de la loratadine

Le CPMP a évalué un certain nombre de paramètres identifiant le potentiel anti-androgène, y compris les cas d'hypospadias dans les études sur la toxicité de la loratadine pour la reproduction. Une de ces études avait été conçue spécifiquement pour évaluer l'effet anti-androgène potentiel de la loratadine dans la progéniture mâle du rat. Le CPMP a considéré que les résultats de cette étude ont démontré que la loratadine n'a pas affecté le développement de l'appareil génital du mâle F₁, y compris l'hypospadias, chez des rats exposés durant toute l'organogenèse et le début du développement postnatal (jusqu'à 4 jours *post-partum*). Le CPMP a conclu qu'il n'y avait aucune indication d'effet anti-androgène dans les paramètres étudiés.

CONCLUSION GÉNÉRALE SUR LE RAPPORT BÉNÉFICE/RISQUE

Le CPMP a conclu que les données disponibles pour la loratadine n'indiquent pas que le composé ait un potentiel génotoxique ou anti-androgène.

Le CPMP a conclu que le SMBR fournit une alerte sérieuse selon laquelle l'exposition à la loratadine pendant la grossesse augmente le risque d'hypospadias. Les erreurs acceptables identifiées dans le SMBR, y compris des classifications fausses, ne peuvent expliquer la présence de l'alerte. Les données précliniques vont à l'encontre d'un véritable effet du médicament. Par conséquent, sur la base des données disponibles, une relation de causalité ne peut être ni confirmée, ni exclue. En guise de précaution, le CPMP a recommandé que le RCP de médicaments contenant de la loratadine soit modifié de manière à indiquer que l'utilisation de la loratadine pendant la grossesse n'est pas recommandée. La pseudoéphédrine réduisant le flux sanguin utérin chez la mère, l'utilisation de l'association loratadine/pseudoéphédrine est contre-indiquée au cours de la grossesse.

Le CPMP a conclu que l'alerte devrait être étudiée davantage.

Le CPMP a fait part de ses inquiétudes s'agissant de l'utilisation sans danger et adaptée de l'association loratadine/pseudoéphédrine à la lumière de l'effet pharmacodynamique connu de la pseudoéphédrine sur le cœur, et de la dépendance et de l'accoutumance à ce produit. Considérant l'article 116 de la directive 2001/83/CE, telle que modifiée, aucune donnée n'ayant confirmé ces inquiétudes dans les conditions normales d'emploi, le CPMP a convenu d'introduire des mises garde et des précautions d'emploi adaptées dans le RCP, dont la limitation de l'indication à la rhinite saisonnière afin que la durée de traitement soit écourtée.

Le comité a considéré que les médicaments contenant l'association loratadine/pseudoéphédrine sont efficaces pour le traitement des symptômes associés à la rhinite allergique saisonnière accompagnée de congestion nasale.

Par conséquent, le CPMP a considéré que le rapport bénéfice/risque des médicaments contenant l'association loratadine/pseudoéphédrine demeure inchangé dans l'indication «soulagement des symptômes liés à la rhinite allergique saisonnière accompagnée de congestion nasale» et a recommandé le maintien des autorisations de mise sur le marché pour lesquelles le résumé des caractéristiques du produit est défini à l'annexe III de l'avis du CPMP avec la mise en évidence suivante:

Rubrique 4.6. Gravidité et lactation

«La loratadine ne s'est pas avérée tératogène dans les études animales. La sécurité d'utilisation de {NOM DE FANTAISIE} pendant la grossesse n'a pas été établie. L'utilisation de la pseudoéphédrine réduit le flux sanguin utérin chez la mère. L'utilisation de {NOM DE FANTAISIE} est contre-indiquée pendant la grossesse.

MOTIFS DE LA MODIFICATION DES RÉSUMÉS DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

Considérant que

- le comité a examiné la saisine formée en vertu de l'article 31 de la directive 2001/83/CE, telle que modifiée, pour des médicaments contenant de la loratadine;
- le comité a conclu que le SMBR fournit une alerte sérieuse selon laquelle l'exposition à la loratadine pendant la grossesse augmente le risque d'hypospadias. Sur la base des données disponibles, une relation de causalité ne peut être ni confirmée, ni exclue. Par mesure de précaution, le CPMP a recommandé que le RCP des médicaments contenant de la loratadine soit modifié afin d'y faire mentionner que l'utilisation de la loratadine au cours de la grossesse n'est pas recommandée; en outre, le comité a conclu que l'utilisation de l'association loratadine/pseudoéphédrine est contre-indiquée pendant la grossesse, la pseudoéphédrine réduisant le flux sanguin utérin chez la mère;
- le comité a conclu que l'alerte devrait être étudiée davantage;
- le CPMP a fait part de ses inquiétudes s'agissant de l'utilisation sans danger et adaptée de l'association loratadine/pseudoéphédrine à la lumière de l'effet pharmacodynamique connu de la pseudoéphédrine sur le cœur, et de la dépendance et de l'accoutumance à ce produit. considérant l'article 116 de la directive 2001/83/CE, telle que modifiée, aucune donnée n'ayant confirmé ces inquiétudes dans les conditions normales d'emploi, le CPMP a convenu d'introduire des mises

garde et des précautions d'emploi adaptées dans le RCP, dont la limitation de l'indication à la rhinite saisonnière afin que la durée de traitement soit écourtée;

- le comité a considéré que les médicaments contenant l'association loratadine/pseudoéphédrine sont efficaces pour le traitement des symptômes associés à la rhinite allergique saisonnière accompagnée de congestion nasale;
- le comité a ainsi considéré que le rapport bénéfice/risque des médicaments contenant l'association loratadine/pseudoéphédrine demeure inchangé pour le traitement des symptômes associés à la rhinite allergique saisonnière accompagnée de congestion nasale,

le CPMP a par conséquent recommandé le maintien des autorisations de mise sur le marché pour les médicaments contenant l'association loratadine/pseudoéphédrine indiqués à l'annexe I, y compris les modifications apportées conformément au RCP figurant à l'annexe III.

ANNEXE III

Note: Ce Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) est celui annexé à la décision de la Commission relative à la saisine communautaire conformément à l'article 31 des médicaments contenant de la loratadine et de la pseudoéphèdrine. Ce texte doit être considéré comme valide au moment de la décision de la Commission.

Après la décision de la Commission, ce RCP fera, si nécessaire, l'objet de mises à jour par les autorités compétentes de l'état-membre. Par conséquent, ce RCP peut ne pas correspondre à la version actuelle.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

{NOM DE FANTAISIE} - 5 mg/120 mg {forme pharmaceutique}
{NOM DE FANTAISIE} - 10 mg/240 mg {forme pharmaceutique}

[Voir Annexe I – A compléter nationalement]

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

<Chaque {forme pharmaceutique} contient 5 mg de loratadine et 120 mg de sulfate de pseudoéphédrine.>

<Chaque {forme pharmaceutique} contient 10 mg de loratadine et 240 mg de sulfate de pseudoéphédrine.>

[Voir Annexe I – A compléter nationalement]

Pour les excipients, cf 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

<Comprimé enrobé>

<Comprimé enrobé à libération modifiée>

<Comprimé enrobé à libération prolongée>

<La description visuelle du produit doit être complétée nationalement>

[Voir Annexe I – A compléter nationalement]

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

{NOM DE FANTAISIE} {forme pharmaceutique} est indiqué dans le traitement symptomatique de la rhinite allergique saisonnière, lorsque celle-ci s'accompagne de congestion nasale.

4.2 Posologie et mode d'administration

Adultes et enfants de 12 ans et plus :

<[Pour les produits contenant 10 mg/240 mg]

Un {NOM DE FANTAISIE} {forme pharmaceutique} une fois par jour pris avec un verre d'eau. Le {forme pharmaceutique} doit être avalé en entier (sans le broyer, le casser ou le mâcher). Le {forme pharmaceutique} peut être pris indifféremment par rapport au moment des repas.>

<[Pour les produits contenant 5 mg/120 mg]

Un {NOM DE FANTAISIE} {forme pharmaceutique} deux fois par jour pris avec un verre d'eau. Le {forme pharmaceutique} doit être avalé en entier (sans le broyer, le casser ou le mâcher). Le {forme pharmaceutique} peut être pris indifféremment par rapport au moment des repas.>

Ne doit pas être administré chez l'enfant de moins de 12 ans car l'innocuité et l'efficacité dans cette population n'ont pas été établies.

La durée du traitement devra être la plus courte possible. Le traitement ne devra pas être poursuivi après que les symptômes ont disparu. Il est recommandé de limiter la durée du traitement à environ 10 jours car l'activité de la pseudoéphédrine en administration chronique diminue au cours du temps.

Lorsque la congestion au niveau de la muqueuse des voies respiratoires supérieures, est diminuée, le traitement peut être poursuivi, si nécessaire, avec un antihistaminique seul.

L'association fixe ne doit pas être administrée aux sujets âgés de plus de 60 ans ou en cas d'insuffisance rénale ou hépatique (voir section 4.4).

4.3 Contre-indications

{NOM DE FANTAISIE} {forme pharmaceutique} est contre-indiqué en cas d'antécédents d'hypersensibilité ou d'idiosyncrasie à l'un des composants du médicament, à l'un des excipients ou à des substances adrénergiques.

En raison de la présence de pseudoéphédrine dans {NOM DE FANTAISIE}, il est également contre-indiqué chez les patients recevant un traitement par inhibiteur de la monoamine oxydase (IMAO.) et dans les 2 semaines qui suivent l'arrêt d'un tel traitement, ainsi que chez les patients souffrant de :

- glaucome par fermeture de l'angle,
- rétention urinaire,
- maladies cardiovasculaires telles que cardiopathie ischémique, tachyarythmie ou hypertension artérielle sévère,
- hyperthyroïdie,
- antécédent d'accident vasculaire cérébral hémorragique ou en cas de facteurs de risque pouvant accroître le risque d'accident vasculaire cérébral hémorragique, en raison de l'activité alpha-mimétique du vasoconstricteur, en association avec des vasoconstricteurs tels que la bromocriptine, le pergolide, le lisuride, la cabergoline, l'ergotamine, la dihydroergotamine et tout autre décongestionnant utilisé comme décongestionnant nasal, par voie orale ou nasale (phénylpropanolamine, phényléphrine, éphédrine...).

<[A inclure/supprimer nationalement si nécessaire]

Ce médicament ne doit pas être utilisé chez les patients ayant des difficultés à avaler les comprimés ou qui ont une sténose supérieure gastro-intestinale connue ou une dyskinésie oesophagienne.

{NOM DE FANTAISIE} {forme pharmaceutique} ne doit pas être utilisé lors de la grossesse (voir section 4.6).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi

Ne pas dépasser la dose recommandée et la durée de traitement (voir section 4.2.).

Chez les patients de 60 ans ou plus, les sympathomimétiques sont plus susceptibles de provoquer des effets indésirables. L'innocuité et l'efficacité de l'association dans cette population n'ont pas été établies et les données sont insuffisantes pour pouvoir recommander une dose adaptée. Par conséquent, l'association fixe ne doit pas être utilisée chez les patients âgés de 60 ans ou plus.

Insuffisance rénale et hépatique : l'innocuité et l'efficacité de l'association n'ont pas été établies chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique, et les données sont insuffisantes pour pouvoir recommander une dose adaptée. Par conséquent, l'association fixe ne doit pas être utilisée chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique.

Les patients devront être informés que le traitement doit être interrompu en cas d'hypertension, tachycardie, palpitations ou arythmies cardiaques, nausées ou tout autre signe d'origine neurologique (tel que céphalées ou augmentation des céphalées).

Les amines sympathomimétiques peuvent induire une stimulation du système nerveux central, avec convulsions ou hypotension pouvant entraîner un collapsus cardio-vasculaire.. Ces effets sont plus susceptibles d'être observés chez l'enfant, le sujet âgé, ou en cas de surdosage (voir section 4.9).

La prudence est également recommandée chez les patients traités par les digitaliques, en cas d'arythmies cardiaques, d'hypertension, d'antécédents d'infarctus du myocarde, de diabète, de rétrécissement du col vésical ou lorsque l'anamnèse retrouve la survenue d'un bronchospasme.

La prudence est recommandée en cas de glaucome, d'ulcère peptique sténosant, de sténose pyloroduodénale, d'hypertrophie prostatique, de rétrécissement du col vésical, de maladie cardiovasculaire ou de pression intra-oculaire élevée.

La prudence est également recommandée chez les patients traités par d'autres sympathomimétiques tels que décongestionnants, anorexigènes ou psychostimulants de type amphétamine, des antihypertenseurs, des antidépresseurs tricycliques et d'autres antihistaminiques.

La prudence est recommandée chez les patients souffrant de migraine traitée par des vasoconstricteurs alcaloïdes de l'ergot de seigle.

Comme pour tout stimulant du système nerveux central, l'administration, de sulfate de pseudoéphédrine peut induire un risque de consommation abusive. L'augmentation des doses peut entraîner une toxicité. Une utilisation continue peut entraîner une tolérance elle-même inductrice d'une augmentation du risque de surdosage. Le sevrage rapide peut induire la survenue d'un état dépressif.

L'utilisation d'anesthésiques halogénés volatils au cours d'un traitement par des agents sympathomimétiques indirects peut entraîner une poussée aiguë hypertensive péri-opératoire. Par conséquent, si une intervention chirurgicale est prévue, il est préférable d'interrompre le traitement 24 heures avant l'anesthésie.

L'attention des sportifs sera attirée sur le fait qu'un traitement par la pseudoéphédrine peut entraîner une réaction positive des tests pratiqués lors des contrôles antidopage.

L'administration de *{NOM DE FANTAISIE}* doit être interrompue au moins 48 heures avant de pratiquer des tests cutanés pour le diagnostic de l'allergie car les antihistaminiques peuvent inhiber ou réduire la réponse cutanée.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Lorsque la loratadine a été administrée en association avec l'alcool, il n'a pas été observé de potentialisation de l'effet sur les performances psychomotrices.

En raison de la marge thérapeutique large de la loratadine, aucune interaction cliniquement significative n'est à attendre et aucune n'a été observée au cours des essais cliniques réalisés (voir section 5.2).

L'administration simultanée d'inhibiteurs de la monoamine oxydase et d'agents sympathomimétiques peut entraîner des poussées d'hypertensives.

Les agents sympathomimétiques réduisent l'effet antihypertenseur de l' α -métyldopa, de la mécamylamine, de la réserpine, des alcaloïdes de veratrum et de la guanéthidine.

Les associations avec les substances suivantes ne sont pas recommandées :
Bromocriptine, cabergoline, lisuride, pergolide : risque de vasoconstriction et d'élévation de la pression artérielle.

Dihydroergotamine, ergotamine, méthylergométrine (vasoconstricteurs dopaminergiques) : risque de vasoconstriction et d'élévation de la pression artérielle.

Linézolide : risque de vasoconstriction et d'élévation de la pression artérielle.

Autres vasoconstricteurs utilisés comme décongestionnant nasal, par voie orale ou nasale (phénylpropanolamine, phényléphrine, éphédrine...) : risque de vasoconstriction.

Les anti-acides augmentent la vitesse d'absorption du sulfate de pseudoéphédrine ; le kaolin la diminue.

4.6 Grossesse et allaitement

Les études animales n'ont pas révélé d'effet tératogène de la loratadine. L'innocuité de {NOM DE FANTAISIE} au cours de la grossesse n'a pas été établie. L'administration de pseudoéphédrine diminue le débit sanguin utérin de la mère.

L'utilisation de {NOM DE FANTAISIE} est contre-indiquée pendant la grossesse.

{NOM DE FANTAISIE} est excrété dans le lait maternel, par conséquent l'utilisation de {NOM DE FANTAISIE} n'est pas recommandée chez les femmes allaitant.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Lors des essais cliniques évaluant l'aptitude à conduire des véhicules, aucun effet délétère n'a été observé chez les patients recevant de la loratadine. Cependant, très rarement certaines personnes ont rapportés une somnolence qui pourrait affecter leur capacité à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

Il n'est peu probable que le sulfate de pseudoéphédrine entraîne des modifications des performances psychomotrices.

4.8 Effets indésirables

<[Pour les produits contenant 10 mg/240 mg]

Effets secondaires rapportés pendant les essais cliniques avec une fréquence supérieure à celle observée sous placebo à la dose de 10 mg/240 mg {forme pharmaceutique} très fréquent (> 1/10); fréquent (> 1/100, < 1/10); peu fréquent (> 1/1.000, < 1/100); rare (> 1/10.000, < 1/1.000); très rare (< 1/10.000)	
Affections psychiatriques Fréquent :	Anorexie, nervosité, somnolence, insomnie
Affections du système nerveux (périphérique et central) Fréquent :	Vertiges, hyperkinésie
Affections du système nerveux autonome Fréquents :	Bouche sèche
Affections cardiaques Peu fréquent :	Tachycardie, palpitations
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales Peu fréquent :	Rhinite, épistaxis
Affections gastro-intestinales Peu fréquent :	Constipation, nausées
Troubles généraux Fréquent :	Fatigue

>

<[Pour les produits contenant 5 mg/120 mg]

Effets secondaires rapportés pendant les essais cliniques avec une fréquence supérieure à celle observée sous placebo à la dose de 5 mg/120 mg {forme pharmaceutique} très fréquent (> 1/10); fréquent (> 1/100, < 1/10); peu fréquent (> 1/1.000, < 1/100); rare (> 1/10.000, < 1/1.000); très rare (< 1/10.000)	
Troubles du métabolisme et de la nutrition Fréquent :	Sensation de soif
Affections psychiatriques Fréquent : Très fréquent :	Nervosité, somnolence, dépression, agitation, anorexie Insomnie
Affections du système nerveux (périphérique et central) Peu fréquent : Fréquent :	Confusion, tremblements Vertiges
Affections du système nerveux autonome Peu fréquent : Très fréquent :	Sudation accrue, bouffées de chaleur, modification du goût Bouche sèche
Affections oculaires Peu fréquent :	Larmoiement
Affections de l'oreille et du labyrinthe Peu fréquent :	Tinnitus
Affections cardiaques Peu fréquent : Fréquent :	Palpitations Tachycardie
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales Peu fréquent : Fréquent :	Epistaxis Pharyngite, rhinite
Affections gastro-intestinales Fréquent :	Constipation, nausées
Affections du rein et des voies urinaires Peu fréquent :	Pollakiurie, dysurie
Affections de la peau et du tissu sous-cutané Peu fréquent :	Prurit
Troubles généraux Fréquent :	Céphalées, fatigue

>

Les autres effets indésirables très rarement rapportés depuis la commercialisation sont listés dans le tableau suivant.

Affections du système immunitaire	Anaphylaxie
Affections du système nerveux	Vertige
Affections vasculaires	Hypertension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Toux, bronchospasme
Affections hépatobiliaires	Anomalies des fonctions hépatiques
Affections du rein et des voies urinaires	Rétention urinaire
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Alopécie

D'autres effets indésirables qui n'ont été rapportés que pour la loratadine au cours d'essais cliniques et pendant la commercialisation incluent une augmentation de l'appétit, des rashes et une gastrite.

4.9 Surdosage

Les symptômes d'un surdosage sont principalement de nature sympathomimétique, à l'exception d'une légère sédation qui peut être provoquée par la loratadine à des doses largement supérieures à la dose recommandée. Les symptômes peuvent varier d'une dépression du système nerveux central (sédation, apnée, diminution des capacités mentales, cyanose, coma, collapsus cardiovasculaire) à une stimulation du système nerveux central (insomnie, hallucinations, tremblements, convulsions) avec issue fatale possible. D'autres symptômes peuvent être observés: céphalées, anxiété, difficultés à la miction, faiblesse ou tension musculaire, euphorie, excitation, tachycardie, palpitations, soif, transpiration, nausées, vomissements, douleur précordiale, vertiges, tinnitus, ataxie, vision trouble et hypertension ou hypotension. La stimulation du système nerveux central peut survenir en particulier chez l'enfant, de même que les symptômes atropiniques (bouche sèche, pupilles fixes et dilatées, rougeurs, hyperthermie et symptômes gastro-intestinaux).

Traitement : en cas de surdosage, le traitement symptomatique et le maintien des fonctions vitales sont préconisés. Du charbon activé en suspension dans l'eau peut éventuellement être administré pour absorber le produit restant dans l'estomac. Un lavage gastrique avec une solution saline physiologique, peut être envisagé en particulier chez l'enfant. Chez l'adulte, l'eau du robinet peut être utilisée. Oter le plus possible de la quantité administrée avant l'instillation suivante. La loratadine n'est pas éliminée par hémodialyse et on ne sait pas si la loratadine peut être éliminée par dialyse péritonéale. Le patient doit rester sous surveillance médicale après le traitement d'urgence.

Le traitement du surdosage par pseudoéphédrine est symptomatique. Les stimulants (analeptiques) ne doivent pas être utilisés. L'hypertension peut être contrôlée par un agent alpha-bloquant et la tachycardie par un bêta-bloquant. Les barbituriques à courte durée d'action, le diazépam, ou le paraldéhyde peuvent être administrés pour contrôler les convulsions. En cas d'hyperthermie, surtout chez l'enfant, utiliser un linge mouillé tiède ou une couverture hypothermique. En cas d'apnée les patients devront être placés sous assistance respiratoire.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antihistaminique - antagoniste H₁, code ATC: R06AX13.

Classe pharmacothérapeutique : groupe des décongestionants nasaux à usage systémique, code ATC : R01BA52.

La pharmacodynamie de {NOM DE FANTAISIE} tablettes est directement liée à celle de ses composants.

La loratadine est un antihistaminique tricyclique agissant sélectivement sur les récepteurs H₁ périphériques. La loratadine n'a pas d'action significative au niveau des récepteurs H₂. Elle n'inhibe pas la capture de la noradrénaline et n'a pratiquement aucune influence sur les fonctions cardiovasculaires ou sur l'activité pacemaker intrinsèque.

La loratadine n'exerce pas d'effet sédatif ou anticholinergique significatifs dans la majeure partie de la population lorsqu'elle est utilisée à la dose recommandée.

Lors de traitements au long cours, il n'a pas été observé de modifications cliniquement significative des fonctions vitales, des paramètres biologiques, de l'examen clinique ou des tracés électrocardiographiques.

Le sulfate de pseudoéphédrine (sulfate de d-isoéphédrine) est un agent sympathomimétique ayant une activité principalement α -mimétique plutôt que β -mimétique. Le sulfate de pseudoéphédrine assure, après administration orale, un effet décongestionnant nasal en raison de son action vasoconstrictive. Il a un effet sympathomimétique indirect principalement par le biais de la libération de médiateurs adrénergiques qu'il induit à partir des terminaisons nerveuses post-ganglionnaires.

L'administration orale de pseudoéphédrine à la dose recommandée peut entraîner d'autres effets sympathomimétiques, comme une augmentation de la pression artérielle, une tachycardie ou des manifestations d'excitation du système nerveux central.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Loratadine: Après administration par voie orale, la loratadine est rapidement et bien absorbée, et subit un important effet de premier passage hépatique, par métabolisation essentiellement par les CYP3A4 et CYP2D6. Le principal métabolite, la -desloratadine (DL), est pharmacologiquement actif et responsable en grande partie de l'effet clinique. Les concentrations plasmatiques maximales (T_{max}) de loratadine et de la DL sont atteintes respectivement entre 1-1,5 heures et 1,5-3,7 heures après l'administration.

Au cours d'essais cliniques contrôlés, une augmentation des concentrations plasmatiques de loratadine a été rapportée lors de l'administration simultanée de kétoconazole, d'érythromycine ou de cimétidine, mais sans conséquence clinique significative (ni modification des tracés ECG).

La liaison de la loratadine aux protéines circulantes est intense, (97 % à 99 %), alors que celle du métabolite est plus faible (73 % à 76 %).

Chez les volontaires sains, les demi-vies de distribution de la loratadine et de son métabolite actif sont d'environ 1 et 2 heures respectivement. La demi-vie principale d'élimination est de 8,4 heures (fourchette de 3 à 20 heures) pour la loratadine et de 28 heures (fourchette de 8,8 à 92 heures) pour le métabolite actif.

Approximativement 40 % de la dose est excrétée dans les urines et 42 % dans les fèces sur une période de 10 jours et principalement sous forme de métabolites conjugués. Approximativement 27 % de la

dose est éliminée dans les urines pendant les premières 24 heures. Moins de 1 % de la substance active est excrétée sous la forme active inchangée loratadine ou DCL.

La biodisponibilité de la loratadine et de son métabolite actif sont dose dépendante.

Le profil pharmacocinétique de la loratadine et de ses métabolites est comparable chez les volontaires sains adultes et âgés.

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique, l'ASC et les pics des concentrations plasmatiques (C_{max}) de la loratadine et de son métabolite ont été plus élevés que les paramètres retrouvés chez les patients ayant une fonction rénale normale. Les demi-vies moyennes d'élimination de la loratadine et de son métabolite n'étaient pas significativement différentes de celles observées chez les sujets normaux. L'hémodialyse n'a pas d'effet sur la pharmacocinétique de la loratadine et de son métabolite actif chez les patients ayant une insuffisance rénale chronique.

Chez des patients présentant une atteinte hépatique chronique d'origine éthylique, l'ASC et les pics de concentrations plasmatiques (C_{max}) de la loratadine observés ont été doublés alors que le profil pharmacocinétique du métabolite actif n'étaient pas significativement modifié par rapport à celui des patients ayant une fonction hépatique normale. Les demi-vies d'élimination de la loratadine et de son métabolite étaient de 24 heures et de 37 heures respectivement et elles augmentaient parallèlement à la sévérité de l'atteinte hépatique.

La loratadine et son métabolite actif sont excrétés dans le lait maternel chez les femmes allaitant.

Sulfate de pseudoéphédrine : après administration orale, le sulfate de pseudoéphédrine est rapidement et complètement absorbé. Un effet apparaît dans les 30 minutes et une dose de 60 mg exerce un effet décongestionnant pendant au moins 4 à 6 heures. Le sulfate de pseudoéphédrine subit un métabolisme hépatique incomplet par N-déméthylation formant un métabolite inactif.

Chez l'homme, la demi-vie d'élimination, à un pH urinaire approximatif de 6, se situe dans une fourchette de 5 à 8 heures. La substance active et son métabolite sont excrétés dans l'urine, 55-75 % de la dose administrée est excrétée sous forme inchangée. L'excrétion est accélérée et la durée d'action est diminuée à un pH urinaire acide (pH5). L'alcalinisation de l'urine peut entraîner, une résorption partielle.

La pseudoéphédrine semble traverser le placenta et la barrière hémato-encéphalique.

La substance active est excrétée dans le lait maternel chez les femmes allaitant.

L'ingestion concomitante de nourriture peut augmenter la quantité de loratadine absorbée, mais sans effet cliniquement significatif. Ce phénomène n'est pas observé avec la pseudoéphédrine.

5.3 Données de sécurité précliniques

Les données précliniques pour la loratadine ne révèlent pas de risque spécifique pour l'homme au vu des études conventionnelles de tolérance, de pharmacologie, de toxicité en doses répétées, de génotoxicité et de carcinogénèse.

Toxicité de l'association : lors des études en doses aiguës et multiples, l'association loratadine/sulfate de pseudoéphédrine a présenté une faible toxicité. L'association n'a pas été plus toxique que chacun de ses composants pris individuellement, et les effets observés étaient généralement liés à la pseudoéphédrine.

Au cours des études de fonction de reproduction réalisée avec la loratadine, il n'a pas été observé d'effet tératogène.. Cependant, une parturition plus longue et une moindre viabilité de la descendance ont été observées chez le rat à des concentrations plasmatiques (ASC) 10 fois supérieures à celles utilisées en clinique.

Au cours d'études de toxicité sur la reproduction, l'association loratadine/pseudoéphédrine il n'a pas été mis en évidence d'effet tératogène lorsqu'elle a été administrée par voie orale au rat à des doses atteignant 150 mg/kg/jour (soit 30 fois la dose clinique proposée) et au lapin à des doses atteignant 120 mg/kg/jour (soit 24 fois la dose clinique proposée).

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

[A compléter nationalement]

6.2 Incompatibilités

[A compléter nationalement]

6.3 Durée de conservation

[A compléter nationalement]

6.4 Précautions particulières de conservation

[A compléter nationalement]

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

[Voir Annexe I - A compléter nationalement]

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

[Voir Annexe I - A compléter nationalement]

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

[A compléter nationalement]

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

[A compléter nationalement]

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

[A compléter nationalement]