

ALLEGATO I

**ELENCO DEI NOMI DEL MEDICINALE,
DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO, DEI
DOSAGGI, DELLE FORME FARMACEUTICHE, DELLE VIE DI SOMMINISTRAZIONE,
DEI CONTENITORI E DEL CONTENUTO DELLE CONFEZIONI NEGLI STATI MEMBRI**

Stato membro	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Denominazione del medicinale	Dosaggio	Forma farmaceutica	Via di somministrazione	Contenitore	Contenuto della confezione
AU	Aesca chem.pharm. Fabrik GmbH., Badner Straße 23, A-2514 Traiskirchen, Austria	Clarinase - Manteldragees	5 mg loratadine +120 mg pseudoephedrine	Compresa rivestita	Uso orale	Blister	10
AU	Aesca chem.pharm. Fabrik GmbH., Badner Straße 23, A-2514 Traiskirchen, Austria	Clarinase retard Dragees	10 mg loratadine + 240 mg pseudoephedrine	Compresa rivestita	Uso orale	Blister	10
BE	Schering Plough N.V. Rue de Stalle 73 B-1180 Brussels Belgio	Clarinase 120/5 (Repetabs)	5 mg loratadine (+ Pseudo-ephedrine sulfate 120 mg)	Compresa a rilascio prolungato	Uso orale	Blister	14 10, 14, 20, 28, 30, 50, 100 – per esportazione
BE	Schering Plough N.V. Rue de Stalle 73 B-1180 Brussels Belgio	Clarinase 240/10 once daily	10 mg loratadine (+ Pseudo- ephedrine sulfate 240 mg)	Compresa a rilascio prolungato	Uso orale	Blister	1, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 100
BE	Schering Plough N.V. Rue de Stalle 73 B-1180 Brussels Belgio	Prospel	5 mg loratadine (+ Pseudo-ephedrine sulfate 120 mg)	Compresa a rilascio prolungato	Uso orale	Blister	10, 14, 4, 10, 20, 28, 30, 50, 100 – per esportazione
FI	Schering-Plough Europe, 73, Rue De Stalle, B-1180 Brussels, Belgio	Clarinase	10 mg loratadine/ 240 mg pseudoeph- edrine	Compresa a rilascio prolungato	Uso orale	Blister	1, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 100
FR	Schering Plough 92, rue Baudin F-92307 Levallois Perret Cedex, Francia	CLARINASE	10 mg loratadine + 240 mg pseudo- ephedrine sulphate	Compresa a rilascio prolungato	Uso orale	Blister (PVC/Alu)	1, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 100
FR	Schering Plough 92, rue Baudin F-92307 Levallois Perret Cedex, Francia	CLARINASE REPETABS	5 mg loratadine + 120 mg pseudoephedrine	Compresa a rilascio modificato	Uso orale	Blister (PVC/Alu)	10, 14, 20
FR	Schering Plough 92, rue Baudin F-92307 Levallois Perret Cedex, Francia	LORATADINE/S ULFATE de PSEUDOEPHEDR INE	5 mg loratadine + 120 mg pseudoephedrine	Compresa a rilascio modificato	Uso orale	Blister (PVC/Alu)	10, 14, 20

Stato membro	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Denominazione del medicinale	Dosaggio	Forma farmaceutica	Via di somministrazione	Contenitore	Contenuto della confezione
GR	Schering Plough A.Φ.B.E.E. 63 Agiou Dimitriou GR-17456 Alimos Grecia	Clarityne D	5 + 120 mg pseudo-epinephrine sulphate	Compresa a rilascio modificato	Uso orale	Blister	14
GR	Schering Plough A.Φ.B.E.E. 63 Agiou Dimitriou GR-17456 Alimos Grecia	Clarityne-D	10 + 240 mg pseudo-epinephrine sulphate	Compresa a rilascio prolungato	Uso orale	Blister	7, 14
IC	Schering-Plough Europe, Rue de Stalle, B-1180 Brussels Belgio	Clarínase	10 mg loratadine + 240 mg pseudoephedrine	Compresa a rilascio prolungato	Uso orale	Blister	10
IT	Italfarmaco SPA Via Dei Lavoratori, 54 I-20092 Cinisello Balsamo Milano Italia	Frínase	Loratadine 5 mg/pseudoephedrin e sulph 120 mg	Modified- release Compresa rivestita	Uso orale	Blister	20
IT	Schering Plough SPA Via Ripamonti, 89 I-20141 Milano, Italia	Clarínase	Loratadine 5 mg/pseudoephedrin e sulph 120 mg	Modified- release Compresa rivestita	Uso orale	Blister	20
IT	Schering Plough SPA Via Ripamonti, 89 I-20141 Milano, Italia	Narínex	Loratadine 10 mg/pseudoephedrin e sulph 240 mg	Compresa a rilascio prolungato	Uso orale	Blister (ACLAR/PE /PVC)	100
IT	Schering Plough SPA Via Ripamonti, 89 I-20141 Milano, Italia	Narínex	Loratadine 10 mg/pseudoephedrin e sulph 240 mg	Compresa a rilascio prolungato	Uso orale	Blister (ACLAR/PE /PVC)	1, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50
LU	SCHERING-PLOUGH s.a. 73, Rue de Stalle B-1180 Brussels Belgio	Clarínase 120/5	5 mg + 120 mg pseudoephedrine	Compresa a rilascio prolungato	Uso orale	Blister	14
LU	SCHERING-PLOUGH s.a. 73, Rue de Stalle B-1180 Brussels, Belgio	Clarínase 240/10 once daily	10 mg + 240 mg pseudoephedrine	Compresa a rilascio prolungato	Uso orale	Blister	7, 10, 20

Stato membro	Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio	Denominazione del medicinale	Dosaggio	Forma farmaceutica	Via di somministrazione	Contenitore	Contenuto della confezione
PT	Schering-Plough Farma, Lda. Rua Agualva dos Açores 16 P-2735-557 Agualva- Cacém Spagna	Claridon	5 mg loratadine + 120 mg pseudo- ephedrine	Compresa a rilascio modificato	Uso orale	Blister	14, 20
PT	Schering-Plough Farma, Lda. Rua Agualva dos Açores 16 P-2735-557 Agualva- Cacém Spagna	Claridon QD	10 mg loratadine + 240 mg pseudo- ephedrine	Compresa a rilascio prolungato	Uso orale	Blister	7, 14
SP	Laboratorios Lesvi S.A. C/Argent 1. Pol. Ind. Can Pelegri ES-08755 Castellbisbal, Barcelona, Spagna	Rinociveran	Loratadine 10 mg/ pseudoephedrine sulphate 240 mg	Compresa a rilascio prolungato	Uso orale	Blister (PVC/AL)	10
SP	Schering-Plough S.A. Km 36 Carret Nacional 1 ES-28750 San Agustin de Guadalix Madrid, Spagna	Narine Repetabs	Loratadina 5 mg/pseudoephedrin e sulphate 120 mg	Compresa a rilascio modificato	Uso orale	Blister	20
SP	Schering-Plough S.A. Km 36 Carret Nacional 1 ES-28750 San Agustin de Guadalix Madrid, Spagna	Narine Retard	Loratadina 10 mg/ pseudoephedrine 240 mg	Compresa a rilascio prolungato	Uso orale	Blister	10

ALLEGATO II

**CONCLUSIONI SCIENTIFICHE E MOTIVI DELLA MODIFICA DEI RIASSUNTI DELLE
CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO PRESENTATI DALL'EMEA**

CONCLUSIONI SCIENTIFICHE

SINTESI GENERALE DELLA VALUTAZIONE SCIENTIFICA DEI MEDICINALI CONTENENTI LORATADINA E PSEUDOEFEDRINA (vedi allegato I)

La loratadina è un farmaco antistaminico che appartiene al gruppo degli anti-H1 ed è in commercio in molti Stati membri da almeno 10 anni. La pseudoefedrina è un decongestionante nasale che esercita la sua azione simpaticomimetica indirettamente, principalmente mediante rilascio di mediatori adrenergici dai terminali del nervo postgangliare. La combinazione di loratadina e pseudoefedrina è in commercio nella proporzione 5 mg loratadina/120 mg pseudoefedrina or 10 mg loratadina/240 mg pseudoefedrina.

All'inizio del 1999 sono stati portati all'attenzione dell'agenzia di farmacovigilanza svedese (MPA) dati provenienti dal registro svedese delle nascite (SMBR), in base ai quali l'utilizzo di loratadina nel primo trimestre di gravidanza sarebbe associato a un aumento del rischio di ipospadia nei neonati maschi. La banca dati era composta da 1020 bambini, nati da madri che avevano riferito di aver utilizzato il farmaco in un periodo antecedente alla prima visita prenatale. Un'ulteriore valutazione dei casi clinici da un punto di vista preclinico ha fatto concludere che si potesse trattare di un risultato casuale. Inoltre i dati provenienti da uno studio preclinico non indicavano a carico della loratadina un effetto antiandrogeno, che potrebbe rappresentare un possibile meccanismo.

In un'analisi del novembre 2001 il segnale precedente sembrava rafforzato: su 2780 gravidanze esposte si erano verificati in totale 15 casi di ipospadia, a fronte di un'incidenza attesa di 6-7 casi. Sulla base di questi dati l'MPA ha sottolineato l'impossibilità di escludere un'associazione dell'uso della loratadina durante il primo trimestre di gravidanza con un aumento del rischio di ipospadia.

Il 25 aprile 2002 la Svezia ha avviato una procedura di deferimento all'EMA ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche. In base ai dati provenienti dal registro svedese delle nascite, che non potevano escludere un'associazione tra l'impiego del farmaco nel primo trimestre di gravidanza e l'aggravarsi del rischio di ipospadia, la Svezia, ritenendo che fosse nell'interesse comunitario rivalutare l'intero rapporto rischi/benefici della loratadina, ha richiesto al CPMP di esprimere un parere sull'opportunità di rilasciare, mantenere, modificare, sospendere o ritirare le domande e le autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali contenenti loratadina.

EFFICACIA

In seno al CPMP si è dibattuto sull'efficacia dei medicinali contenenti loratadina alla luce delle relazioni di valutazione del relatore e del correlatore nonché dei dati presentati dai richiedenti e dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Secondo il CPMP è dimostrato che la loratadina riduce in modo significativo i sintomi della rinite allergica stagionale (SAR) accompagnata da congestione nasale. L'efficacia è stata valutata in base alla riduzione di tutti i sintomi di rinite e dei sintomi di occlusione nasale. La combinazione di loratadina e pseudoefedrina si è rivelata più efficace della sola loratadina nel migliorare l'occlusione nasale, più efficace della sola pseudoefedrina nel ridurre i punteggi sintomatologici totali e significativamente più efficace del placebo nel ridurre i punteggi sintomatologici della SAR.

Il CPMP ha messo in questione l'indicazione Rinite allergica perenne (PAR). Sebbene la patofisiologia possa essere quella della SAR, i pazienti affetti da PAR soffrono tutto l'anno, il che comporta un uso più cronico della combinazione loratadina-pseudoefedrina. Inoltre, non vi sono dati disponibili sulla durata del periodo tra cicli terapeutici necessaria per assicurare che la ricorrenza della terapia sia richiesta da sintomi congestivi e non sia legata a fenomeni di dipendenza. A seguito delle domande del CPMP relative all'uso appropriato del prodotto di combinazione alla luce del profilo di sicurezza della pseudoefedrina, i richiedenti/titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio (MAH) hanno tolto l'indicazione Rinite allergica perenne dal riassunto delle caratteristiche del prodotto (SPC) che avevano proposto nel quadro delle loro risposte.

Il CPMP ha messo in questione l'uso della combinazione loratadina-pseudoefedrina nei bambini di età inferiore a 15 anni. I bambini di età compresa tra 12 e 15 anni erano stati inclusi nei trial clinici per

valutare la sicurezza e l'efficacia della combinazione. Tuttavia, siccome non sono state studiate l'efficacia e la sicurezza nei bambini di età inferiore a 12 anni, nella sezione 4.2 dell'SPC deve essere inserita una frase a tale scopo.

Sulla base dei dati disponibili il CPMP ha concluso che la combinazione loratadina-pseudoefedrina è efficace nel trattamento sintomatico della rinite allergica stagionale se accompagnata da congestione nasale.

SICUREZZA

Il CPMP ha esaminato il profilo generale di sicurezza dei medicinali contenenti loratadina. In seno al CPMP si è dibattuto sulla sicurezza dei medicinali contenenti loratadina alla luce delle relazioni di valutazione del relatore e del correlatore nonché dei dati presentati dai richiedenti e dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Sicurezza generale

Il CPMP ha esaminato i dati disponibili, che comprendevano sintesi generali di studi clinici e dei dati successivi all'immissione in commercio.

Le più frequenti reazioni avverse riferite in eccesso rispetto al placebo sono state sonnolenza, cefalea, aumento dell'appetito e insonnia. Altre reazioni avverse riferite, sia pur molto raramente, nel periodo successivo all'immissione in commercio sono state: anafilassi, capogiri, tachicardia, palpitazioni, nausea, secchezza delle fauci, gastrite, alterazioni della funzione epatica, rash cutaneo, alopecia e fatica. Per la combinazione loratadina-pseudoefedrina il profilo di eventi avversi è comparabile a quello della loratadina da sola, eccetto per eventi come insonnia, secchezza delle fauci, capogiro e nervosismo che sono segnalati frequentemente o molto frequentemente e sembrano dovuti al componente pseudoefedrina.

Il CPMP ha messo in questione la sicurezza dell'uso della combinazione per più di 5 giorni. I trial clinici sono stati svolti per 14 giorni e l'incidenza totale di episodi avversi (AE) segnalati durante i primi 5 giorni è stata notevolmente più elevata di quella riscontrata dopo 5 giorni. Il CPMP ha concluso che nella sezione 4.2 dell'SPC deve essere specificato che la durata del trattamento deve essere ridotta al minimo necessario e che la cura deve essere interrotta appena siano scomparsi i sintomi. Si deve inoltre avvertire che è consigliabile limitare il trattamento a circa 10 giorni, poiché l'attività della pseudoefedrina diminuisce con il passare del tempo.

È stato discusso il rapporto benefici/rischi del trattamento sistemico con la combinazione loratadina-pseudoefedrina contro il trattamento con loratadina ed un'applicazione topica di pseudoefedrina. Il CPMP è giunto alla conclusione che anche l'applicazione topica della pseudoefedrina comporta eventi avversi, quali tachifilassi, congestione da rebound e rinite medicamentosa, che possono limitare l'uso di prodotti topici.

Il CPMP ha esaminato il rischio di convulsioni indotte da vasocostrittori. È stata introdotta un'avvertenza nella sezione 4.4 con un rinvio alla sezione 4.9, in cui si afferma che potrebbe prodursi, da parte delle ammine simpaticomimetiche, una stimolazione del sistema nervoso centrale con convulsioni o collasso cardiovascolare accompagnati da ipotensione e che questi effetti sono più probabili nei bambini, negli anziani o in caso di overdose.

Il CPMP ha affrontato i problemi relativi alla sicurezza e all'uso appropriato della combinazione loratadina-pseudoefedrina alla luce dell'effetto farmacodinamico noto della pseudoefedrina sul cuore ed il problema della pseudoefedrina per quanto riguarda la dipendenza. Data la carenza di dati a tale proposito in condizioni di uso normale, per quanto richiesto dall'articolo 116 della direttiva 2001/63/CE e successive modifiche, il CPMP ha approvato l'aggiunta di adeguate avvertenze e precauzioni nell'SPC, tra cui quella di limitare l'indicazione alla rinite stagionale per ridurre la durata del trattamento.

Ipospadi

Studi condotti a tutt'oggi

Registro delle nascite svedese (SMBR)

In Svezia l'utilizzo di farmaci viene registrato al momento della prima visita prenatale, che almeno nel 90% delle gravide si esegue prima della 14^a settimana di gravidanza. I farmaci utilizzati nel primo trimestre vengono inseriti nell'SMBR; questi dati vengono successivamente messi in relazione alle informazioni raccolte sull'esito della gravidanza. L'utilizzo di farmaci, quindi, viene registrato in prospettiva dell'esito della gravidanza. Pressoché tutti i parti (almeno il 98%) in Svezia, circa 90.000 all'anno, vengono notificati all'SMBR e la banca dati contiene informazioni relative a oltre 500.000 gravidanze.

Nel novembre 2001, nel corso di un'analisi dei dati dell'SMBR, sono stati individuati 15 casi di ipospadia su 2780 gravidanze con esposizione alla loratadina. La prevalenza totale di ipospadia osservata nell'SMBR è di 2,1 ogni 1000 gravidanze (maschi e femmine). Il valore corrispondente nei bambini (maschi e femmine) nati da madri che riferiscono di aver assunto loratadina all'inizio della gravidanza è stato 5,4. Il rapporto incrociato complessivo corretto, con la stratificazione secondo anno di nascita, età materna e parità, è stato di 2,3 [IC al 95% 1,4-3,6]. Tra i 15 casi la gravità era definita lieve in 11 casi e moderata in 1 caso, mentre non era stata registrata in 3 casi.

L'ipospadia è una malformazione relativamente frequente. Le incidenze di fondo riportate mostrano un'ampia variabilità; il CPMP, tuttavia, ha osservato che la prevalenza totale dell'ipospadia nell'SMBR è compresa nelle incidenze di fondo riportate di 0,5-3 ogni 1000 nati vivi.

Il CPMP ritiene che possibili errori individuati nell'SMBR, ivi compresa la misclassificazione, potrebbero alterare la stima del rischio, facendola tendere a 1, o non influenzarla affatto. L'esistenza di errori di classificazione dovrebbe essere considerata un fattore che contribuisce alla forza del segnale. Il fatto che l'effetto di una misclassificazione non differenziale sia quello di sottostimare la reale associazione riflette la teoria e le esperienze epidemiologiche note. È improbabile invece che possa essersi verificato un qualsiasi errore nel senso opposto, per esempio con la registrazione del farmaco utilizzato (l'esito della gravidanza non è noto al momento della visita prenatale) o con la diagnosi di ipospadia. Il CPMP ha rilevato che nelle analisi sono state apportate correzioni per i fattori di confondimento noti (per esempio, parità, fumo, età, ecc.).

Altri registri delle nascite, banche dati e studi caso-controllo

Sono stati presentati dati provenienti da altri due registri delle nascite. Unendo tali dati si sono ottenute informazioni su 318 donne esposte alla loratadina durante il primo trimestre di gravidanza. L'analisi ha rivelato l'assenza di segnalazioni di casi di ipospadia associati all'uso di loratadina nella madre e nessuna dimostrazione di un aumento di frequenza di difetti congeniti importanti tra i figli di madri esposte al farmaco durante il primo trimestre.

Secondo il CPMP i dati dei registri presentati tendono a confermare il fatto che la loratadina non rappresenta un rischio teratogeno importante. Tuttavia, pur non essendo stata riscontrata alcuna associazione tra loratadina e ipospadia, non è possibile concludere che la loratadina non aumenti il rischio di ipospadia, perché il numero di gravidanze nei registri era troppo esiguo.

Esito delle gravidanze nelle donne che assumono loratadina

Il CPMP ha preso in considerazione le segnalazioni spontanee successive all'immissione in commercio sull'uso della loratadina in gravidanza. Sono stati riportati circa 250 casi di impiego del farmaco in gravidanza. Queste segnalazioni comprendono i 15 casi di ipospadia dell'SMBR e 8 segnalazioni spontanee ricevute dopo l'avvio della procedura di deferimento ai sensi dell'articolo 31. Sulla base di queste segnalazioni e tenendo conto dell'uso della loratadina stimato su scala mondiale, il CPMP ha concluso che i dati delle segnalazioni spontanee non sollevano preoccupazioni sull'impiego della loratadina in gravidanza. Al tempo stesso, pur considerando una presumibile cospicua scarsità di segnalazioni, questi dati non sono sufficientemente solidi per ritenere sicuro l'uso della loratadina in gravidanza.

Il numero totale di gravidanze esposte alla loratadina in tutto il mondo non è noto, ma è probabilmente elevato. Se le segnalazioni spontanee fornissero dati affidabili, sulla base dell'incidenza "naturale" di fondo dovrebbe osservarsi un certo numero di casi di ipospadia. Quindi i dati presentati dimostrano che i casi di ipospadia non sono stati segnalati spontaneamente come reazione avversa al farmaco. Per cui le segnalazioni spontanee danno una rassicurazione minima in merito alla sicurezza dell'uso della loratadina in gravidanza.

Le informazioni a disposizione in letteratura non indicano un aumento del rischio di malformazioni congenite successivamente all'impiego di loratadina. Una ricerca condotta nella letteratura pubblicata non ha consentito di individuare segnalazioni di ipospadia né malformazioni congenite associate all'uso del farmaco. Sono stati individuati tre studi di confronto tra l'esito di gravidanze esposte alla loratadina e gruppi di controllo. In generale il numero di soggetti esposti alla loratadina era circoscritto (da 47 a 93 soggetti), la struttura degli studi era diversa (studio prospettico contro retrospettivo) e i dettagli relativi agli studi erano limitati.

Il CPMP ha concluso che i tre studi citati non indicano un aumento del rischio di malformazioni congenite con l'uso di loratadina, sebbene il numero totale delle donne esposte alla loratadina in questi studi fosse inferiore a 200.

Studi preclinici

Sviluppo dei genitali esterni maschili e importanza degli androgeni

Il CPMP ritiene che l'attività antiandrogena sia l'unico meccanismo non genetico attualmente noto per l'induzione di ipospadia. Nonostante ciò, esistono esempi nell'uomo in cui è stata dimostrata l'associazione tra ipospadia e uso di farmaci, per esempio nel caso di insuline e acido valproico. In questi casi i possibili meccanismi coinvolti, pur non essendo stati determinati, in tutta probabilità non sono direttamente collegati all'attività antiandrogena.

Inoltre il CPMP ritiene che non esistano in letteratura o altrove prove a dimostrazione del fatto che l'ipospadia indotta per mezzo del meccanismo noto può verificarsi senza segni di altri effetti ormonali, cioè segni di attività antiandrogena.

Endpoint relativi all'attività antiandrogena negli studi sulla loratadina

Negli studi di tossicità riproduttiva della loratadina il CPMP ha valutato numerosi parametri relativi al potenziale antiandrogeno, compresa l'ipospadia. Uno di questi studi era diretto specificamente alla valutazione del potenziale effetto antiandrogeno della loratadina nella prole maschile di ratti. Secondo il CPMP da questi studi emerge che la loratadina non ha influenzato lo sviluppo delle vie genitali del ratto maschio F₁, ipospadia compresa, in ratti esposti durante tutto il periodo dell'organogenesi e nel primo periodo di sviluppo postnatale (fino al 4° giorno dopo il parto). Il CPMP ha quindi concluso che non ci fossero indizi di effetti antiandrogeni per quanto riguarda gli endpoint studiati.

CONCLUSIONI GENERALI SUL RAPPORTO RISCHI/BENEFICI

Il CPMP ritiene che i dati disponibili per la loratadina non indichino un potenziale genotossico o antiandrogeno del farmaco.

Il CPMP è del parere che l'SMBR abbia fornito un segnale importante sulla possibilità che l'esposizione alla loratadina durante la gravidanza aumenti il rischio di ipospadia. Eventuali ragionevoli errori sistematici individuati nell'SMBR, ivi compresa la misclassificazione, non sono in grado di spiegare questo segnale. I dati preclinici depongono contro un vero effetto del farmaco. Quindi, sulla base dei dati disponibili, non si può confermare né escludere una relazione causale. In via precauzionale il CPMP raccomanda di modificare l'SPC dei medicinali contenenti loratadina con la precisazione che l'uso della loratadina durante la gravidanza non è consigliato; Dato che la pseudoefedrina diminuisce il flusso di sangue uterino materno, l'uso della combinazione loratadina-pseudoefedrina è controindicato durante la gravidanza.

Il CPMP ritiene che il segnale debba essere ulteriormente approfondito.

Il CPMP ha affrontato i problemi relativi alla sicurezza e all'uso appropriato della combinazione loratadina-pseudoefedrina alla luce dell'effetto farmacodinamico noto della pseudoefedrina sul cuore ed il problema della pseudoefedrina per quanto riguarda la dipendenza. Data la carenza di dati a tale proposito in condizioni di uso normale, per quanto richiesto dall'articolo 116 della direttiva 2001/63/CE e successive modifiche, il CPMP ha approvato l'aggiunta di adeguate avvertenze e precauzioni nell'SPC, tra cui quella di limitare l'indicazione alla rinite stagionale per ridurre la durata del trattamento.

Il Comitato ha ritenuto che i medicinali contenenti la combinazione loratadina-pseudoefedrina sono efficaci nel trattamento sintomatico della rinite allergica stagionale accompagnata da congestione nasale.

Per questo motivo il CPMP considera che il rapporto rischi/benefici dei medicinali contenenti la combinazione loratadina-pseudoefedrina resta invariato per quanto riguarda l'indicazione "trattamento sintomatico della rinite allergica accompagnata da congestione nasale" e raccomanda il mantenimento delle autorizzazioni all'immissione in commercio secondo il Riassunto delle caratteristiche del prodotto riportato nell'allegato III del parere del CPMP, purché sia segnalato quanto segue:

Sezione 4.6. Gravidanza e allattamento

“La loratadina non è risultata teratogena negli studi sugli animali. La sicurezza dell'uso di {NOME DI FANTASIA} in gravidanza tuttavia non è stata stabilita. L'uso di pseudoefedrina diminuisce il flusso di sangue uterino materno. L'uso di {NOME DI FANTASIA} è controindicato durante la gravidanza.”

MOTIVI DELLA MODIFICA DEI RIASSUNTI DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Considerato che

- il Comitato ha tenuto conto del deferimento presentato ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche per i medicinali contenenti loratadina;
- il Comitato ritiene che l'SMBR abbia fornito un segnale importante sulla possibilità che l'esposizione alla loratadina durante la gravidanza aumenti il rischio di ipospadia; sulla base dei dati disponibili non si può confermare né escludere una relazione causale; in via precauzionale il CPMP raccomanda di modificare l'SPC dei medicinali contenenti loratadina con la precisazione che l'uso della loratadina durante la gravidanza non è consigliato; inoltre il Comitato conclude che, dato che la pseudoefedrina diminuisce il flusso di sangue uterino materno, l'uso della combinazione loratadina-pseudoefedrina è controindicato durante la gravidanza;
- il Comitato ritiene che il segnale debba essere ulteriormente approfondito;
- il CPMP ha affrontato i problemi relativi alla sicurezza e all'uso appropriato della combinazione loratadina-pseudoefedrina alla luce dell'effetto farmacodinamico noto della pseudoefedrina sul cuore ed il problema della pseudoefedrina per quanto riguarda la dipendenza; data la carenza di dati a tale proposito in condizioni di uso normale, per quanto richiesto dall'articolo 116 della direttiva 2001/63/CE e successive modifiche, il CPMP ha approvato l'aggiunta di adeguate avvertenze e precauzioni nell'SPC, tra cui quella di limitare l'indicazione alla rinite stagionale per

ridurre la durata del trattamento;

- il Comitato ritiene che i medicinali contenenti la combinazione loratadina-pseudoefedrina siano efficaci nel trattamento sintomatico della rinite allergica stagionale accompagnata da congestione nasale;
- il Comitato considera quindi che il rapporto benefici/rischi dei medicinali contenenti la combinazione loratadina-pseudoefedrina rimanga invariato nel trattamento sintomatico della rinite allergica stagionale accompagnata da congestione nasale,

il CPMP raccomanda il mantenimento delle autorizzazioni all'immissione in commercio per i medicinali contenenti la combinazione loratadina-pseudoefedrina citati nell'allegato I con le modifiche apportate in conformità con l'SPC riportato nell'allegato III.

ALLEGATO III

NB: Questo SPC è quello precedentemente annesso alla Decisione della Commissione riguardo questo 'Community Referral' (Articolo 31) per prodotti medicinali contenenti loratadina e pseudoefedrina. Il testo era quello valido all'epoca.

Una volta ottenuta la Decisione della Commissione, le autorità competenti degli Stati Membri aggiorneranno l'informazione relativa al prodotto come stabilito. Questo SPC potrebbe perciò non rappresentare il testo attuale.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

{*NOME DI FANTASIA*} 5 mg/120 mg {forma farmaceutica}
{*NOME DI FANTASIA*} 10 mg/240 mg {forma farmaceutica}

[Vedere Allegato I - Da completare a livello nazionale]

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

<Ogni {forma farmaceutica} contiene 5 mg di loratadina e 120 mg di pseudoefedrina solfato.>
<Ogni {forma farmaceutica} contiene 10 mg di loratadina e 240 mg di pseudoefedrina solfato.>

[Vedere Allegato I – Da completare a livello nazionale]

Per gli eccipienti, vedere 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

<Compressa rivestita>
<Compressa a rilascio modificato>
<Compressa a rilascio prolungato>

<Descrizione visiva del prodotto da completare a livello nazionale>

[Vedere Allegato I – Da completare a livello nazionale]

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

{*NOME DI FANTASIA*} {forma farmaceutica} è indicato per il trattamento sintomatico della rinite allergica stagionale quando accompagnata da congestione nasale.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Adulti e bambini sopra i 12 anni di età:

<[Per prodotti contenenti 10 mg/240 mg]

Una {forma farmaceutica} di {*NOME DI FANTASIA*} una volta al giorno con un bicchiere d'acqua. La {forma farmaceutica} deve essere ingerita intera (senza frantumarla, romperla o masticarla). La {forma farmaceutica} si può assumere indipendentemente dall'ora dei pasti.>

<[Per prodotti contenenti 5 mg/120 mg]

Una {forma farmaceutica} di {*NOME DI FANTASIA*} due volte al giorno con un bicchiere d'acqua. La {forma farmaceutica} deve essere ingerita intera (senza frantumarla, romperla o masticarla). La {forma farmaceutica} si può assumere indipendentemente dall'ora dei pasti.>

Non somministrare nei bambini di età inferiore ai 12 anni, poiché sicurezza ed efficacia in questa popolazione non sono ancora state definite.

La durata del trattamento deve essere il più breve possibile e non deve essere continuato dopo la scomparsa dei sintomi. E' consigliabile limitare la durata del trattamento a circa 10 giorni poiché durante la somministrazione cronica l'attività della pseudoefedrina diminuisce con il tempo. Dopo il miglioramento della congestione della mucosa del tratto aereo superiore, se necessario, si può mantenere il trattamento con il solo antistaminico.

I prodotti di associazione non devono essere somministrati a pazienti di età superiore ai 60 anni o pazienti con insufficienza renale o epatica (vedere paragrafo 4.4).

4.3 Controindicazioni

{NOME DI FANTASIA} {forma farmaceutica} è controindicato in pazienti con ipersensibilità o idiosincrasia ad uno qualsiasi dei componenti, degli eccipienti o agli agenti adrenergici.

Poiché {NOME DI FANTASIA} contiene pseudoefedrina è controindicato anche in pazienti in trattamento con inibitori delle monoamino ossidasi (MAO) o entro 2 settimane dall'interruzione di tale trattamento, ed in pazienti con:

- glaucoma ad angolo stretto
- ritenzione urinaria
- malattie cardiovascolari come cardiopatia ischemica, tachiaritmia e grave ipertensione
- ipertiroidismo
- storia di ictus emorragico o con fattori di rischio che possono aumentare il rischio di ictus emorragico, per l'attività alfa mimetica del vasoconstrictore, in combinazione con vasoconstrictori come bromocriptina, pergolide, lisuride, cabergolina, ergotamina, diidroergotamina o qualsiasi altro farmaco decongestionante usato come decongestionante nasale, sia per via orale che per via nasale (fenilpropanolamina, fenilefedrina, efedrina...).

<[Da completare/eliminare a livello nazionale come appropriato]

I pazienti che hanno trovato difficoltà nel deglutire compresse o che hanno una stenosi del tratto gastrointestinale superiore o un'anomala peristalsi esofagea non devono usare questo prodotto.>

{NOME DI FANTASIA} {forma farmaceutica} non deve essere utilizzato durante la gravidanza (vedere paragrafo 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego

Non superare il dosaggio e la durata del trattamento raccomandati (vedere paragrafo 4.2).

E' più probabile che si manifestino reazioni avverse a trattamenti simpaticomimetici in pazienti di età uguale o superiore ai 60 anni. La sicurezza e l'efficacia della combinazione non è stata stabilita in questo tipo di popolazione e non sono disponibili dati sufficienti per fornire adeguate istruzioni relative al dosaggio. Il prodotto di associazione non deve essere usato in pazienti di età superiore ai 60 anni.

Insufficienza renale o epatica: la sicurezza e l'efficacia dell'associazione non sono state stabilite in pazienti con insufficienza renale o epatica e non sono disponibili dati sufficienti per fornire adeguate istruzioni relative al dosaggio. I prodotti di associazione non devono essere usati in pazienti con insufficienza renale o epatica.

E' necessario informare i pazienti che il trattamento deve essere interrotto in caso di ipertensione, tachicardia, palpitazioni o aritmie cardiache, nausea o qualsiasi altro segno neurologico (come cefalea o aumento della cefalea).

Le amine simpaticomimetiche possono provocare stimolazione del sistema nervoso centrale, con convulsioni o collasso cardiovascolare accompagnato da ipotensione. E' più probabile che questi effetti si verifichino nei bambini, negli anziani o in seguito a sovradosaggio (vedere paragrafo 4.9).

Deve essere adottata cautela nei pazienti in trattamento con digitale, in quelli con aritmie cardiache, ipertensione, storia di infarto miocardico, diabete mellito, ostruzione del collo vescicale o anamnesi positiva di broncospasmo.

Usare con cautela nei pazienti con glaucoma, ulcera peptica stenotomica, ostruzione piloroduodenale, ipertrofia prostatica, ostruzione del collo vescicale, malattie cardiovascolari ed aumentata pressione intraoculare.

Deve inoltre essere adottata cautela in pazienti trattati con altri simpaticomimetici, inclusi decongestionanti, anoressizzanti o psicostimolanti di tipo amfetaminico, agenti antiipertensivi, antidepressivi triciclici e altri antistaminici.

E' necessario utilizzare cautela anche in pazienti con emicrania trattati con vasocostrittori alcaloidi dell'ergotamina.

Come con altri stimolanti del SNC, la pseudoefedrina solfato comporta il rischio di abuso. Un aumento del dosaggio può arrivare a causare tossicità. L'uso prolungato può dare origine a tolleranza e quindi aumentare il rischio di sovradosaggio. Ad una brusca interruzione può seguire depressione.

Si può verificare ipotensione acuta perioperatoria se vengono utilizzati anestetici alogenati volatili durante il trattamento con agenti simpaticomimetici indiretti. Perciò, se si è programmato un intervento, è preferibile interrompere il trattamento 24 ore prima dell'anestesia.

Si devono informare gli atleti che il trattamento con pseudoefedrina può determinare un risultato positivo al test antidoping.

La somministrazione di {NOME DI FANTASIA} deve essere interrotta almeno 48 ore prima dei test cutanei poiché gli antistaminici possono prevenire o ridurre le reazioni positive.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

L'assunzione concomitante con alcool non potenzia gli effetti della loratadina, così come valutati dagli studi sulle prestazioni psicofisiche.

Dato l'ampio indice terapeutico della loratadina, non si prevedono interazioni clinicamente rilevanti e non ne è stata osservata nessuna negli studi clinici che sono stati condotti (vedere paragrafo 5.2).

La somministrazione concomitante di inibitori delle monoamino ossidasi e farmaci simpaticomimetici può determinare crisi ipertensive.

I farmaci simpaticomimetici riducono l'effetto antiipertensivo di α -metildopa, mecamilamina, reserpina, alcaloidi del veratro e guanetidina.

Si raccomanda di evitare le seguenti combinazioni:

Bromocriptina, cabergolina, lisuride, pergolide: rischio di vasocostrizione e aumento della pressione sanguigna.

Diidroergotamina, ergotamina, metilergometrina, (vasocostrittori dopaminergici): rischio di vasocostrizione e aumento della pressione sanguigna.

Linezolid: rischio di vasocostrizione e aumento della pressione sanguigna.

Altri vasocostrittori usati come decongestionanti nasali o per via nasale (fenilpropanolamina, fenilefrina, efedrina...): rischio di vasocostrizione.

Gli antiacidi aumentano la velocità dell'assorbimento della pseudoefedrina solfato, il caolino la diminuisce.

4.6 Gravidanza ed allattamento

Negli studi sugli animali la loratadina si è dimostrata non teratogena. Non è stata stabilita la sicurezza d'impiego di {NOME DI FANTASIA} durante la gravidanza. L'uso di pseudoefedrina diminuisce il flusso sanguigno uterino materno. L'utilizzo di {NOME DI FANTASIA} durante la gravidanza è controindicato.

{NOME DI FANTASIA} viene escreto nel latte materno, pertanto l'assunzione di {NOME DI FANTASIA} non è raccomandata in donne che allattano.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Negli studi clinici in cui veniva valutata la capacità di guidare, non si sono riscontrati problemi nei pazienti che assumevano loratadina. Comunque, in alcune persone si è manifestata molto raramente sonnolenza che può influenzare la loro capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

Non è previsto che la pseudoefedrina solfato possa ridurre le capacità psicofisiche.

4.8 Effetti indesiderati

<[Per prodotti contenenti 10 mg/240 mg]

Effetti indesiderati riportati durante gli studi clinici con 10 mg/240 mg {forma farmaceutica} in eccedenza rispetto al placebo	
molto comune (> 1/10); comune (> 1/100, < 1/10); non comune (> 1/1.000, < 1/100); raro (> 1/10.000, < 1/1000); molto raro (< 1/10.000)	
Disturbi psichiatrici Comune:	Anoressia, nervosismo, sonnolenza, insonnia
Alterazioni del sistema nervoso (periferico e centrale) Comune:	Vertigini, ipercinesia
Alterazioni del sistema nervoso autonomo Comune:	Secchezza delle fauci
Alterazioni cardiache Non comune:	Tachicardia, palpitazioni
Alterazioni dell'apparato respiratorio, del torace e del mediastino Non comune:	Rinite, epistassi
Alterazioni dell'apparato gastrointestinale Non comune:	Stipsi, nausea
Disturbi generali Comune:	Affaticamento

<[Per prodotti contenenti 5 mg/120 mg]

Effetti indesiderati riportati durante gli studi clinici con 5 mg/120 mg {forma farmaceutica} in eccedenza rispetto al placebo molto comune (> 1/10); comune (> 1/100, < 1/10); non comune (> 1/1.000, < 1/100); raro (> 1/10.000, < 1/1000); molto raro (< 1/10.000)	
Alterazioni del metabolismo e della nutrizione Comune:	Sete
Disturbi psichiatrici Comune: Molto Comune:	Nervosismo, sonnolenza, depressione, agitazione, anoressia Insonnia
Alterazioni del sistema nervoso (periferico e centrale) Non comune: Comune:	Confusione, tremori Vertigini
Alterazioni del sistema nervoso autonomo Non comune: Molto comune:	Aumento della sudorazione, vampate di calore, alterazione del gusto Secchezza delle fauci
Disturbi oculari Non comune:	Lacrimazione anomala
Alterazioni dell'apparato uditivo e vestibolare Non comune:	Tinnito
Alterazioni cardiache Non comune: Comune:	Palpitazioni Tachicardia
Alterazioni dell'apparato respiratorio, del torace e del mediastino Non comune: Comune:	Epistassi Faringite, rinite
Alterazioni dell'apparato gastrointestinale Comune:	Stipsi, nausea
Alterazioni renali e delle vie urinarie Non comune:	Frequenza della minzione e alterazioni della minzione
Alterazioni della cute e del tessuto sottocutaneo Non comune:	Prurito
Disturbi generali Comune:	Cefalea, affaticamento

Nella seguente tabella sono elencati altri effetti indesiderati segnalati molto raramente durante il periodo di commercializzazione.

Alterazioni del sistema immunitario	Anafilassi
Alterazioni del sistema nervoso	Vertigini
Alterazioni del sistema vascolare	Iperensione
Alterazioni dell'apparato respiratorio, del torace e del mediastino	Tosse, broncospasma
Alterazioni del sistema epatobiliare	Alterazione della funzionalità epatica
Alterazioni renali e delle vie urinarie	Ritenzione urinaria
Alterazioni della cute e del tessuto sottocutaneo	Alopecia

Altri effetti indesiderati che sono stati segnalati solo per loratadina negli studi clinici e durante il periodo di commercializzazione includono aumento di appetito, rash e gastrite.

4.9 Sovradosaggio

I sintomi di sovradosaggio sono principalmente di natura simpaticomimetica, eccetto per la leggera sedazione che può derivare dalla loratadina a dosaggi di molto superiori a quello raccomandato. I sintomi possono variare dalla depressione del SNC (sedazione, apnea, ridotta vigilanza mentale, cianosi, coma, collasso cardiovascolare) alla stimolazione del SNC (insonnia, allucinazioni, tremori, convulsioni) con possibile esito fatale. Altri sintomi possono includere: cefalea, ansia, difficoltà di minzione, debolezza e tensione muscolare, euforia, eccitazione, tachicardia, palpitazioni, sete, traspirazione, nausea, vomito, dolore precordiale, vertigini, tinnito, atassia, visione offuscata e ipertensione o ipotensione. La stimolazione del SNC è probabile soprattutto nei bambini così come i sintomi atropino simili (secchezza delle fauci, pupille fisse e dilatate, vampate, ipertermia e sintomi gastrointestinali).

Trattamento: In caso di sovradosaggio, si devono mettere in atto e mantenere per il tempo necessario misure sintomatiche generali e di supporto. Si può tentare la somministrazione di carbone attivo sospeso in acqua per l'assorbimento della sostanza attiva ancora presente nello stomaco. Effettuare la lavanda gastrica con una soluzione salina, specialmente nei bambini. Negli adulti si può usare acqua comune. Rimuovere il più possibile di quanto somministrato prima della successiva introduzione di liquido. La loratadina non viene eliminata con l'emodialisi e non è noto se la loratadina sia eliminata con la dialisi peritoneale. Si deve proseguire il monitoraggio medico del paziente anche dopo il trattamento di emergenza.

Il trattamento del sovradosaggio di pseudoefedrina è sintomatico e di supporto. Non si devono usare gli stimolanti (analettici). Si può tenere sotto controllo l'ipertensione con agenti alfa bloccanti e la tachicardia con agenti beta bloccanti. I barbiturici a breve durata d'azione, diazepam o paraldeide possono essere somministrati per tenere sotto controllo le convulsioni. L'iperpiressia, specialmente nei bambini, può richiedere un trattamento con spugnature di acqua tiepida o coperte ipotermiche. L'apnea va trattata con un supporto respiratorio.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antistaminico – H₁ antagonista, codice ATC: R06A X13.

Categoria farmacoterapeutica: decongestionanti nasali per uso sistemico, codice ATC: R01BA52

Le proprietà farmacodinamiche di {NOME DI FANTASIA} compresse sono direttamente correlate a quelle dei suoi componenti.

La loratadina è un antistaminico tricyclico con attività selettiva per i recettori H₁ periferici. La loratadina non presenta attività di rilievo sui recettori H₂. Non inibisce l'assorbimento della norepinefrina e praticamente non influisce sulla funzionalità cardiovascolare né sull'attività dei pacemaker cardiaci intrinseci.

La loratadina non ha proprietà sedative o anticolinergiche clinicamente significative nella maggioranza della popolazione e quando utilizzata al dosaggio raccomandato.

Nel corso di trattamenti a lungo termine non si sono verificate alterazioni significative dei segni vitali, dei parametri di laboratorio, dell'esame obiettivo o degli elettrocardiogrammi.

La pseudoefedrina solfato (d-isoefedrina solfato) è un agente simpaticomimetico con una prevalente attività α -mimetica rispetto a quella β -mimetica. Dopo somministrazione orale, la pseudoefedrina solfato agisce come decongestionante nasale grazie al suo effetto vasocostrittore. Presenta un'attività simpaticomimetica indiretta dovuta principalmente al rilascio di mediatori adrenergici dalle terminazioni nervose post-gangliari.

La somministrazione orale di pseudoefedrina al dosaggio raccomandato può causare altri effetti simpaticomimetici come aumento della pressione sanguigna, tachicardia o eccitazione del sistema nervoso centrale.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Loratadina: Dopo somministrazione orale, la loratadina viene rapidamente e ben assorbita ed è sottoposta ad un rilevante effetto di primo passaggio, soprattutto ad opera del CYP3A4 e CYP2D6. Il maggior metabolita–desloratadina (DL) è farmacologicamente attivo ed è in gran parte responsabile dell'effetto clinico. Loratadina e DL raggiungono le concentrazioni plasmatiche più elevate (T_{max}) rispettivamente tra 1–1,5 ore e 1,5–3,7 ore dopo la somministrazione.

Durante gli studi clinici controllati è stato segnalato un aumento delle concentrazioni plasmatiche di loratadina dopo uso concomitante con ketoconazolo, eritromicina e cimetidina, ma senza variazioni clinicamente significative (incluse quelle di tipo elettrocardiografico).

La loratadina si lega in modo rilevante alle proteine plasmatiche (dal 97 % al 99 %) mentre il suo metabolita si lega moderatamente (dal 73 % al 76 %).

In soggetti sani, l'emivita di distribuzione nel plasma di loratadina e del suo metabolita attivo sono, rispettivamente, di circa 1 e 2 ore. L'emivita media di eliminazione è di 8,4 ore (intervallo = da 3 a 20 ore) per la loratadina e di 28 ore (intervallo = da 8,8 a 92 ore) per il metabolita attivo.

Circa il 40 % della dose somministrata viene eliminata nelle urine ed il 42 % nelle feci, principalmente sotto forma di metaboliti coniugati, in un periodo di oltre 10 giorni. Circa il 27 % della dose somministrata viene eliminata nelle urine durante le prime 24 ore. Meno dell'1 % del principio attivo viene escreto immodificato, nella sua forma attiva, come loratadina o DCL.

I parametri di biodisponibilità della loratadina e del suo metabolita attivo sono proporzionali alla dose.

Il profilo farmacocinetico della loratadina e dei suoi metaboliti è comparabile nei volontari adulti sani e nei volontari anziani sani.

Sia l'AUC che i livelli plasmatici massimi (C_{max}) della loratadina e del suo metabolita aumentavano in pazienti con patologie renali croniche rispetto ai medesimi valori di pazienti con normale funzionalità renale. La emivita di eliminazione media della loratadina e del suo metabolita non differivano in modo significativo da quelle osservate nei soggetti normali. L'emodialisi non influisce sulla farmacocinetica della loratadina o del suo metabolita attivo in soggetti con insufficienza renale cronica.

Nei pazienti con epatopatia cronica da alcool, l'AUC ed i livelli plasmatici massimi (C_{max}) della loratadina erano il doppio rispetto a quelli dei pazienti con funzionalità epatica normale, mentre il profilo farmacocinetico del metabolita attivo non cambiava in modo significativo. L'emivita di eliminazione della loratadina e del suo metabolita erano rispettivamente di 24 e di 37 ore ed aumentavano con la gravità dell'epatopatia.

La loratadina ed il suo metabolita attivo vengono escreti nel latte materno.

Pseudoefedrina solfato: Dopo somministrazione orale, la pseudoefedrina solfato viene rapidamente e completamente assorbita. L'effetto si manifesta entro 30 minuti e un dosaggio di 60 mg esercita un'azione decongestionante che dura dalle 4 alle 6 ore. La pseudoefedrina solfato viene trasformata in metabolita inattivo attraverso metabolismo epatico incompleto mediante N-demetilazione.

L'emivita di eliminazione nell'uomo varia da 5 a 8 ore, ad un pH urinario attorno a 6. Il principio attivo ed il suo metabolita sono escreti nelle urine ed il 55–75 % della dose somministrata viene escreta immodificata. Urine acide (pH5) accelerano la velocità di escrezione e diminuiscono la durata d'azione. In caso di urine alcaline, si verifica un parziale riassorbimento.

Si presume che la pseudoefedrina attraversi la placenta e la barriera ematoencefalica.

Il principio attivo viene escreto nel latte materno.

Il cibo può aumentare la quantità di loratadina assorbita, ma senza risultati clinicamente significativi. Questo non viene osservato con pseudoefedrina.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Dati preclinici relativi a loratadina non hanno rivelato alcun rischio particolare per l'uomo sulla base degli studi convenzionali di sicurezza, farmacologia, tossicità ripetuta, genotossicità e carcinogenicità.

Dati di tossicità relativi all'associazione: In studi in acuto a dose singola e a dose multipla, l'associazione di loratadina/pseudoefedrina solfato ha evidenziato scarsa tossicità. L'associazione non era più tossica dei singoli componenti e gli effetti osservati erano generalmente correlati alla pseudoefedrina.

In studi di tossicità riproduttiva con loratadina, non è stato osservato nessun effetto teratogeno. Comunque sono stati osservati tempi di parto prolungato e ridotta vitalità della prole nei ratti, a concentrazioni plasmatiche (AUC) di 10 volte superiori a quelle raggiunte con i dosaggi clinici.

Durante gli studi di tossicità riproduttiva, la combinazione loratadina/pseudoefedrina non si è dimostrata teratogenica dopo somministrazione orale in ratti a dosaggi fino a 150 mg/kg/giorno (30 volte il dosaggio clinico proposto) e in conigli a dosaggi fino a 120 mg/kg/giorno (24 volte il dosaggio clinico proposto).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

[Da completare a livello nazionale]

6.2 Incompatibilità

[Da completare a livello nazionale]

6.3 Periodo di validità

[Da completare a livello nazionale]

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

[Da completare a livello nazionale]

6.5 Natura e contenuto della confezione

[Vedere Allegato I - Da completare a livello nazionale]

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[Vedere Allegato I - Da completare a livello nazionale]

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI) ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[Da completare a livello nazionale]

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

[Da completare a livello nazionale]

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

[Da completare a livello nazionale]