

**BIJLAGE I**

**OVERZICHT NAMEN GENEESMIDDELEN,  
HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN,  
FARMACEUTISCHE VORM, TOEDIENINGSWEG, VERPAKKING EN  
VERPAKKINGSGROOTTEN IN DE LIDSTATEN**

Lidstaat	Houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Productnaam	Sterkte	Farmaceutische vorm	Toedieningsweg	Verpakking	Verpakkings-grootte
AU	Aesca chem.pharm. Fabrik GmbH., Badner Straße 23, A-2514 Traiskirchen, Oostenrijk	Clarinase - Manteldragees	5 mg loratadine +120 mg pseudoephedrine	Omhulde tablet	Oraal gebruik	Blisterverpak king	10
AU	Aesca chem.pharm. Fabrik GmbH., Badner Straße 23, A-2514 Traiskirchen, Oostenrijk	Clarinase retard Dragees	10 mg loratadine + 240 mg psuedoephedrine	Omhulde tablet	Oraal gebruik	Blisterverpak king	10
BE	Schering Plough N.V. Rue de Stalle 73 B-1180 Brussels België	Clarinase 120/5 (Repetabs)	5 mg loratadine (+ Pseudo-ephedrine sulfate 120 mg)	Tablet met verlengde afgifte	Oraal gebruik	Blisterverpak king	14  10, 14, 20, 28, 30, 50, 100 – voor export
BE	Schering Plough N.V. Rue de Stalle 73 B-1180 Brussels België	Clarinase 240/10 once daily	10 mg loratadine (+ Pseudo- ephedrine sulfate 240 mg)	Tablet met verlengde afgifte	Oraal gebruik	Blisterverpak king	1, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 100
BE	Schering Plough N.V. Rue de Stalle 73 B-1180 Brussels België	Prospel	5 mg loratadine (+ Pseudo-ephedrine sulfate 120 mg)	Tablet met verlengde afgifte	Oraal gebruik	Blisterverpak king	10, 14,  4, 10, 20, 28, 30, 50, 100 – voor export
FI	Schering-Plough Europe, 73, Rue De Stalle, B-1180 Brussels, België	Clarinase	10 mg loratadine/ 240 mg pseudoeph- edrine	Tablet met verlengde afgifte	Oraal gebruik	Blisterverpak king	1, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 100
FR	Schering Plough 92, rue Baudin F-92307 Levallois Perret Cedex, Frankrijk	CLARINASE	10 mg loratadine + 240 mg pseudo- ephedrine sulphate	Tablet met verlengde afgifte	Oraal gebruik	Blisterverpak king (PVC/Alu)	1, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 100

Lidstaat	Houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Productnaam	Sterkte	Farmaceutische vorm	Toedieningsweg	Verpakking	Verpakkings-grootte
FR	Schering Plough 92, rue Baudin F-92307 Levallois Perret Cedex, Frankrijk	CLARINASE REPETABS	5 mg loratadine + 120 mg pseudoephedrine	Tablet met gereguleerd e afgifte	Oraal gebruik	Blisterverpakking (PVC/Alu)	10, 14, 20
FR	Schering Plough 92, rue Baudin F-92307 Levallois Perret Cedex, Frankrijk	LORATADIN E/SULFATE de PSEUDOEPH EDRINE	5 mg loratadine + 120 mg pseudoephedrine	Tablet met gereguleerd e afgifte	Oraal gebruik	Blisterverpakking (PVC/Alu)	10, 14, 20
GR	Schering Plough A.Φ.B.E.E. 63 Agiou Dimitriou GR-17456 Alimos Griekenland	Clarityne D	5 + 120 mg pseudoe-phine phri-nesulphate	Tablet met gereguleerd e afgifte	Oraal gebruik	Blisterverpakking	14
GR	Schering Plough A.Φ.B.E.E. 63 Agiou Dimitriou GR-17456 Alimos Griekenland	Clarityne-D	10 + 240 mg pseudo-epinephrine sulphate	Tablet met verlengde afgifte	Oraal gebruik	Blisterverpakking	7, 14
IC	Schering-Plough Europe, Rue de Stalle, B-1180 Brussels België	Clarínase	10 mg loratadine + 240 mg pseudoephedrine	Tablet met verlengde afgifte	Oraal gebruik	Blisterverpakking	10
IT	Italfarmaco SPA Via Dei Lavoratori, 54 I-20092 Cinisello Balsamo Milano Italië	Frínase	Loratadine 5 mg/pseudoephedrin e sulph 120 mg	Modified- release Omhulde tablet	Oraal gebruik	Blisterverpakking	20
IT	Schering Plough SPA Via Ripamonti, 89 I-20141 Milano, Italië	Clarínase	Loratadine 5 mg/pseudoephedrin e sulph 120 mg	Modified- release Omhulde tablet	Oraal gebruik	Blisterverpakking	20

Lidstaat	Houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Productnaam	Sterkte	Farmaceutische vorm	Toedieningsweg	Verpakking	Verpakkings-grootte
IT	Schering Plough SPA Via Ripamonti, 89 I-20141 Milano, Italië	Narinex	Loratadine 10 mg/pseudoephedrine sulph 240 mg	Tablet met verlengde afgifte	Oraal gebruik	Blisterverpakking (ACLAR/PE/PVC)	100
IT	Schering Plough SPA Via Ripamonti, 89 I-20141 Milano, Italië	Narinex	Loratadine 10 mg/pseudoephedrine sulph 240 mg	Tablet met verlengde afgifte	Oraal gebruik	Blisterverpakking (ACLAR/PE/PVC)	1, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50
LU	SCHERING-PLOUGH s.a. 73, Rue de Stalle B-1180 Brussels België	Clarinase 120/5	5 mg + 120 mg pseudoephedrine	Tablet met verlengde afgifte	Oraal gebruik	Blisterverpakking	14
LU	SCHERING-PLOUGH s.a. 73, Rue de Stalle B-1180 Brussels, België	Clarinase 240/10 once daily	10 mg + 240 mg pseudoephedrine	Tablet met verlengde afgifte	Oraal gebruik	Blisterverpakking	7, 10, 20
PT	Schering-Plough Farma, Lda. Rua Aqualva dos Açores 16 P-2735-557 Aqualva- Cacém Portugal	Claridon	5 mg loratadine + 120 mg pseudoephedrine	Tablet met gereguleerde afgifte	Oraal gebruik	Blisterverpakking	14, 20
PT	Schering-Plough Farma, Lda. Rua Aqualva dos Açores 16 P-2735-557 Aqualva- Cacém Portugal	Claridon QD	10 mg loratadine + 240 mg pseudoephedrine	Tablet met verlengde afgifte	Oraal gebruik	Blisterverpakking	7, 14
SP	Laboratorios Lesvi S.A. C/Argent 1. Pol. Ind. Can Pelegri ES-08755 Castellbisbal, Barcelona, Spanje	Rinociveran	Loratadine 10 mg/pseudoephedrine sulphate 240 mg	Tablet met verlengde afgifte	Oraal gebruik	Blisterverpakking (PVC/AL)	10

<b>Lidstaat</b>	<b>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</b>	<b>Productnaam</b>	<b>Sterkte</b>	<b>Farmaceutische vorm</b>	<b>Toedieningsweg</b>	<b>Verpakking</b>	<b>Verpakkings-grootte</b>
<b>SP</b>	Schering-Plough S.A. Km 36 Carret Nacional 1 ES-28750 San Agustin de Guadalix Madrid, Spanje	Narine Repetabs	Loratadina 5 mg/pseudoephedrine sulphate 120 mg	Tablet met gereguleerde afgifte	Oraal gebruik	Blisterverpakking	20
<b>SP</b>	Schering-Plough S.A. Km 36 Carret Nacional 1 ES-28750 San Agustin de Guadalix Madrid, Spanje	Narine Retard	Loratadina 10 mg/ pseudoephedrine 240 mg	Tablet met verlengde afgifte	Oraal gebruik	Blisterverpakking	10

## **BIJLAGE II**

### **WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES EN REDENEN VOOR DE WIJZIGING VAN DE SAMENVATTINGEN VAN DE PRODUCTKENMERKEN OPGESTELD DOOR HET EMEA**

## WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES

### ALGEGELE SAMENVATTING VAN DE WETENSCHAPPELIJKE BEOORDELING VAN LORATADINE EN PSEUDOEPHEDRINE BEVATTENDE GENEESMIDDELEN (zie bijlage I)

Loratadine is een antihistaminicum dat deel uitmaakt van de groep H-1 antagonisten. Het product is al minstens tien jaar in vele lidstaten in de handel. Pseudoephedrine is een nasaal decongestivum, dat zijn sympathomimetische werking indirect uitoefent, overwegend via de afgifte van adrenergische mediators uit postganglionaire zenuwuiteinden. De combinatie van loratadine en pseudoephedrine is als loratadine 5 mg/pseudoephedrine 120 mg of loratadine 10 mg /pseudoephedrine-combinatie 240 mg op de markt.

In het voorjaar van 1999 werd het Medical Products Agency (MPA) op de hoogte gesteld van gegevens afkomstig van het Swedish Medical Birth Registry (SMBR), die erop duiden dat het gebruik van loratadine in het eerste zwangerschapstrimester verband zou kunnen houden met een verhoogd risico van hypospadie bij neonaten van het mannelijk geslacht. De database bevatte de gegevens van 1 020 baby's van vrouwen die meldden dat zij vóór het eerste antenatale consult loratadine hadden gebruikt. Een nadere beoordeling van preklinische uitgangspunten en de klinische casus leidde tot de conclusie dat deze bevinding mogelijk op toeval berustte. Ook bleek niet uit de gegevens van een preklinisch onderzoek dat loratadine een antiandrogene werking heeft, wat een oorzaak had kunnen zijn.

Een in november 2001 uitgevoerde analyse leek het hiervoor beschreven signaal te bevestigen. Onder 2 780 in aanmerking komende zwangerschappen kwamen in totaal 15 gevallen van hypospadie voor bij een te verwachten incidentie van 6-7 gevallen. Op grond van deze gegevens was naar de mening van het MPA niet uit te sluiten dat het gebruik van loratadine tijdens het eerste trimester van een zwangerschap verband kan houden met een verhoogd risico van hypospadie.

Op 25 april 2002 initieerde Zweden een verwijzing naar het EMEA, krachtens artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG, als gewijzigd. Op grond van de gegevens uit het Swedish Medical Birth Registry waaruit bleek dat het verband tussen loratadinegebruik tijdens het eerste zwangerschapstrimester en een verhoogd hypospadiarisico niet kon worden uitgesloten, was Zweden van mening dat het in het belang van de Gemeenschap was, het volledige baten/risicoprofiel van loratadine opnieuw te beoordelen, en verzocht Zweden het CPMP, een advies te verstrekken over de vraag of de aanvragen en vergunningen voor het in de handel brengen voor loratadine bevattende geneesmiddelen moeten worden toegekend, gehandhaafd, gewijzigd, geschorst of ingetrokken.

### WERKZAAMHEID

Binnen het CPMP vond een bespreking plaats inzake de werkzaamheid van loratadine bevattende geneesmiddelen, op basis van de beoordelingsverslagen van de Rapporteur/Co-Rapporteur en de gegevens die door de houders van de vergunning voor het in de handel brengen waren verstrekt.

Het CPMP achtte aangetoond dat loratadine de symptomen van seizoensgebonden allergische rhinitis (SAR) significant vermindert indien deze gepaard gaan met neusverstopping. De werkzaamheid was onderzocht op basis van vermindering van alle rhinitissymptomen en de symptomen van een verstopte neus. De combinatie loratadine and pseudoephedrine was voor het verbeteren van een verstopte neus werkzamer dan loratadine alleen, voor het verminderen van de score voor alle symptomen werkzamer dan alleen pseudoephedrine en voor het verminderen van SAR symptoomscores significant werkzamer dan een placebo.

Het CPMP zet vraagtekens bij de indicatie het gehele jaar door voorkomende allergische rhinitis. Hoewel de pathofysiologie hetzelfde kan zijn als voor SAR ondervinden patiënten met het gehele jaar door voorkomende allergische rhinitis het gehele jaar door problemen, waardoor de combinatie loratadine en pseudoephedrine langduriger wordt gebruikt. Bovendien zijn er geen gegevens beschikbaar over de tijdsduur die nodig is tussen de verschillende behandelingen om vast te kunnen stellen dat een nieuwe behandeling plaatsvindt op grond van congestiesymptomen en geen verband houdt met afhankelijkheidsverschijnselen. Na vragen van het CPMP over het adequaat gebruik van

combinatieproducten in het licht van het veiligheidsprofiel voor pseudoephedrine hebben de houders van de vergunning voor het in de handel brengen in hun voorgestelde samenvatting van de productkenmerken, als reactie niet langer de indicatie het gehele jaar door voorkomende allergische rhinitis opgenomen.

Het CPMP zet vraagtekens bij het gebruik van de combinatie loratadine en pseudoephedrine door kinderen jonger dan 15 jaar. Kinderen tussen de 12 en 15 jaar zijn in de klinische studies naar de beoordeling van de veiligheid en werkzaamheid van de combinatie opgenomen. Als de veiligheid en werkzaamheid bij kinderen jonger dan 12 jaar niet onderzocht is dient hiervan melding te worden gemaakt in rubriek 4.2 van de samenvatting van de productkenmerken.

Op grond van de ter beschikking gekomen gegevens besloot het CPMP dat de combinatie loratadine en pseudoephedrine effectief is voor de symptomatische behandeling van seizoensgebonden allergische rhinitis indien deze gepaard gaat met neusverstopping.

## **VEILIGHEID**

Het algemene veiligheidsprofiel van loratadine bevattende geneesmiddelen is door het CPMP herzien. Binnen het CPMP vond een bespreking plaats inzake de veiligheid van loratadine bevattende geneesmiddelen, aan de hand van de beoordelingsverslagen van de Rapporteur/Co-Rapporteur en de gegevens die door de houders van de vergunning voor het in de handel brengen waren verstrekt.

### ***Veiligheid algemeen***

Het CPMP heeft de beschikbare gegevens, waaronder totaaloverzichten van klinische onderzoeken en post-marketinggegevens, beoordeeld.

De meest frequente bijwerkingen die bij loratadine vaker optraden dan bij placebo, waren slaperigheid, hoofdpijn, toegenomen eetlust en slapeloosheid. Ook werden tijdens de post-marketingperiode, met een zeer lage frequentie, de volgende bijwerkingen gemeld: anafylaxie, duizeligheid, tachycardie, hartkloppingen, misselijkheid, droge mond, gastritis, leverfunctieafwijkingen, huiduitslag, alopecie en vermoeidheid. Voor het combinatieproduct loratadine en pseudoephedrine is het profiel van de bijwerkingen vergelijkbaar met dat van loratadine alleen, met uitzondering van ongunstige gebeurtenissen als slapeloosheid, droge mond, duizeligheid en nervositeit, die vaak of erg vaak worden gemeld en waarschijnlijk het gevolg zijn van het pseudo-ephedrinecomponent.

Het CPMP twijfelt aan het veilig gebruik van de combinatie gedurende meer dan 5 dagen. De klinische studies vonden gedurende 14 dagen plaats en de totale incidentie van ongunstige gebeurtenissen die zijn gemeld was gedurende de eerste 5 dagen aanzienlijk hoger dan na die 5 dagen. Het CPMP heeft geconcludeerd dat in rubriek 4.2 van de samenvatting van de productkenmerken vermeld moet worden dat de behandelduur zo kort mogelijk gehouden moet worden en niet voortgezet moet worden nadat de symptomen zijn verdwenen. Tevens dient vermeld te worden dat het raadzaam is de behandeling tot ongeveer 10 dagen te beperken, aangezien de werkzaamheid van pseudoephedrine mettertijd afneemt.

De baten/risicoverhouding van de systemische behandeling met de combinatie loratadine en pseudoephedrine ten opzichte van behandeling met loratadine en plaatselijke toepassing van pseudoephedrine werd besproken. Het CPMP concludeerde dat het plaatselijk toepassen van pseudoephedrine tevens in verband wordt gebracht met ongunstige gebeurtenissen zoals tachyfylixie, reboundcongestie en rhinitis medicamentosa die het gebruik van plaatselijk aan te brengen producten beperken.

Het CPMP stelt vragen bij het risico van door vasoconstrictoren geïnduceerde convulsies. Een waarschuwing was opgenomen in rubriek 4.4 met een verwijzing naar rubriek 4.9 met de vermelding dat stimulering van het centraal zenuwstelsel met convulsies of cardiovasculaire collaps samen met hypotensie veroorzaakt kunnen worden door sympathomimetische amines en dat deze bijwerkingen veeleer kunnen optreden bij kinderen, ouderen of in geval van overdosis.

Het CPMP heeft de vragen bestudeerd over het veilig en juist gebruik van de combinatie van loratadine en pseudoephedrine in het licht van het farmacodynamisch effect van pseudoephedrine op het hart dat bekend is en de problemen ten aanzien van de afhankelijkheid van en verslaving aan pseudoephedrine.



Gegevens om deze bezorgdheid te rechtvaardigen ontbreken bij normaal gebruik, gelet op de vereisten van artikel 116 van Richtlijn 2001/83/EG, als gewijzigd en het CPMP stemt ermee in adequate waarschuwingen en voorzorgen in de samenvatting van de productkenmerken op te nemen, waaronder beperking tot de indicatie seizoensgebonden rhinitis om de duur van de behandeling te beperken.

## ***Hypospadie***

### Tot dusver verrichte onderzoeken

#### *Swedish Medical Birth Registry (SMBR)*

In Zweden wordt bij het eerste antenatale consult, dat bij ten minste 90% van de zwangere vrouwen voor de veertiende zwangerschapsweek plaatsvindt, het medicijngebruik vastgelegd. De gegevens over het medicijngebruik in het eerste trimester worden in het SMBR geregistreerd, en deze gegevens worden later gekoppeld met de gegevens bij het einde van de zwangerschap. Op deze wijze wordt het medicijngebruik vastgelegd met vooruitblik op het zwangerschapsresultaat. In Zweden worden bijna alle bevallingen (minstens 98%, ca. 90 000/jaar) aan het SMBR gemeld, en de database bevat de gegevens van meer dan 500 000 zwangerschappen.

Bij een data-analyse van het SMBR in november 2001 kwamen 15 gevallen van hypospadie aan het licht, uit 2 780 zwangerschappen waarbij de moeder loratadine had gebruikt. De totale prevalentie van hypospadie in het SMBR bedraagt 2,1 per 1 000 zwangerschappen (jongens en meisjes). Het navenante cijfer bij kinderen (jongens en meisjes) van moeders die hadden aangegeven tijdens het begin van de zwangerschap loratadine te hebben gebruikt, bedroeg 5,4. De totale gecorrigeerde odds ratio, gestratificeerd naar geboortjaar, leeftijd van de moeder en pariteit, bedroeg 2,3 (95% CI 1,4-3,6). Van de genoemde 15 gevallen werd de ernst van de aandoening in 11 gevallen als licht beoordeeld, in één geval als matig en in 3 gevallen werd de ernst niet vermeld.

Hypospadie is een relatief veel voorkomende misvorming. In de rapportages waren de achtergrondincidenties sterk uiteenlopend; het CPMP oordeelde echter dat de totale prevalentie van hypospadie in het SMBR binnen de gemelde achtergrondincidenties van 0,5 tot 3 per 1 000 levendgeborenen valt.

Het CPMP was van mening dat in het SMBR vastgestelde vertekeningen (biases), alsmede onjuistheden in de classificatie, de risicoschatting doen neigen in de richting van 1, dan wel in het geheel geen invloed op de risicoschatting hebben. De aanwezigheid van misclassificaties moet worden beschouwd als een factor die bijdraagt aan de sterkte van het signaal. De overweging dat een niet-differentiërende misclassificatietendens kan leiden tot onderschatting van de reële associatie stemt overeen met de gevestigde epidemiologische theorie en praktijkervaringen. Het is onwaarschijnlijk dat er een vertekening in omgekeerde richting zou bestaan, b.v. door het registreren van het medicijngebruik (op het tijdstip van het antenatale consult is het zwangerschapsresultaat nog niet bekend) of door de diagnose van hypospadie. Het CPMP stelde vast dat in de analyses correcties zijn verwerkt voor de bekende resultaatvervuilende factoren (b.v. pariteit, rookgedrag, leeftijd, enz.).

#### *Andere geboorteregisters, databases en case-control-onderzoeken*

Ook van twee andere geboorteregisters werden gegevens aangeleverd. In combinatie beschouwd leveren deze ervaringsgegevens op over 318 vrouwen die in het eerste zwangerschapstrimester loratadine hebben gebruikt. Onderzoek van deze gegevens bracht geen rapportage aan het licht van hypospadie geassocieerd met maternaal loratadinegebruik, en evenmin bewijsmateriaal duidend op een verhoogde incidentie van belangrijke congenitale afwijkingen bij pasgeborenen van moeders die in het eerste zwangerschapstrimester loratadine hebben gebruikt.

Het CPMP was van mening dat de aangeboden registergegevens neigen naar bevestiging van de stelling dat loratadine geen significant teratogeen risico vormt. Niettemin kan niet worden geconcludeerd - ook al is associatie tussen loratadine en hypospadie niet aangetoond - dat loratadine geen verhoging van de incidentie van hypospadie teweegbrengt, aangezien het aantal zwangerschappen in deze registers te gering was.

### Zwangerschapsresultaten bij vrouwen die loratadine gebruiken

Het CPMP heeft de ongevraagd geleverde post-marketingverslagen inzake loratadinegebruik tijdens zwangerschap in zijn overwegingen betrokken. Er is verslag gedaan van circa 250 gevallen van loratadinegebruik tijdens de zwangerschap. Deze verslagen behelzen de 15 hypospadiegevallen uit het SMBR en 8 spontane verslagen die na aanvang van de verwijzingsprocedure krachtens artikel 31 zijn ontvangen. Op grond van deze verslagen en met inachtneming van de geraamde wereldconsumptie van loratadine heeft het CPMP geconcludeerd dat door de spontane verslagen geen problemen inzake het gebruik van loratadine tijdens zwangerschap worden opgeworpen. Daartegenover staat dat deze gegevens, indien men uitgaat van de veronderstelling dat een aanzienlijk aantal gevallen niet zijn gemeld, onvoldoende onderbouwing leveren om te concluderen dat het gebruik van loratadine tijdens de zwangerschap veilig is.

Het aantal aan loratadine blootgestelde zwangerschappen over de hele wereld is onbekend, maar waarschijnlijk groot. Indien spontane verslaglegging betrouwbare gegevens zou opleveren, zou op basis van de 'natuurlijke' achtergrondincidentie een aantal gevallen van hypospadië kunnen worden verwacht. De verstrekte gegevens laten dus zien dat gevallen van hypospadië niet spontaan als farmaceutische bijwerking zijn gemeld. De spontane verslaglegging biedt derhalve weinig betrouwbare gegevens inzake de veiligheid van het gebruik van loratadine tijdens de zwangerschap.

De in de medische vakliteratuur beschikbare informatie geeft geen indicatie van een verhoogd risico van congenitale deformatie bij loratadinegebruik. Zoeken in gepubliceerde vakliteratuur heeft noch meldingen van hypospadië, noch meldingen van congenitale deformaties geassocieerd met loratadine opgeleverd. Er zijn drie onderzoeken bekend waarin resultaten van aan loratadine blootgestelde zwangerschappen worden vergeleken met controlegroepen. In het algemeen waren de aantallen onderzoeksdeelnemers die loratadine hadden gebruikt gering (47 tot 93 personen), de onderzoeksmethoden liepen uiteen (prospectief vs. retrospectief) en de onderzoeksgegevens waren beperkt.

Het CPMP heeft geconcludeerd dat de drie bedoelde onderzoeken geen indicatie geven van een verhoogd risico van congenitale deformatie bij loratadinegebruik. In deze onderzoeken was het aantal vrouwen dat loratadine had gebruikt echter lager dan 200.

### Preklinische onderzoeken

#### *De ontwikkeling van de uitwendige mannelijke genitaliën en het belang van androgenen*

Het CPMP heeft geconcludeerd dat antiandrogene activiteit tot dusver het enige bekende niet-genetische mechanisme is waardoor hypospadië kan ontstaan. Niettemin zijn er voorbeelden bekend waarin bij mensen het verband is aangetoond tussen hypospadië en geneesmiddelengebruik, b.v. insuline en valproïnezuur. In die gevallen zijn geen mogelijke werkingsmechanismen vastgesteld, maar deze houden waarschijnlijk niet direct verband met antiandrogene activiteit.

Ook is door het CPMP overwogen dat de vakliteratuur of andere kennisbronnen geen bewijsmateriaal bevatten dat de stelling ondersteunt dat door het bekende werkingsmechanisme veroorzaakte hypospadië zou kunnen optreden zonder tekenen van andere hormonaal gerelateerde effecten, d.w.z. zonder tekenen van antiandrogene werking.

#### *Antiandrogene eindpunten in loratadine-onderzoeken*

Het CPMP heeft een aantal parameters beoordeeld met betrekking tot antiandrogeen potentieel, waaronder hypospadië in onderzoek naar de reproductieve toxiciteit van loratadine. De opzet van een van deze onderzoeken was specifiek gericht op het evalueren van het potentiële antiandrogene effect van loratadine bij mannelijke pasgeboren ratten. Het CPMP was van mening dat de resultaten van dit onderzoek aantoonde dat loratadine geen invloed heeft op de ontwikkeling van het mannelijke F<sub>1</sub> genitale stelsel, met inbegrip van hypospadië, bij ratten die tijdens de gehele organogenese en de vroege postnatale ontwikkeling (tot dag 4 postpartum) aan loratadine blootgesteld waren geweest. Het CPMP heeft geconcludeerd dat de onderzochte eindpunten geen indicatie van antiandrogene effecten opleverden.

## ALGEMENE CONCLUSIE INZAKE BATEN-RISICOVERHOUDING

Het CPMP heeft geconcludeerd dat de over loratadine beschikbare gegevens geen indicatie geven dat het middel potentieel genotoxisch of antiandrogeen zou zijn.

Het CPMP heeft geconcludeerd dat door het SMBR een niet te negeren signaal is afgegeven dat het gebruik van loratadine tijdens de zwangerschap het risico van hypospadie vergroot. De te beredeneren vertekeningen die in het SMBR zijn vastgesteld, alsmede misclassificaties, kunnen het optreden van het signaal niet verklaren. De preklinische gegevens bieden argumenten tegen de veronderstelling van een werkelijk geneesmiddeleffect. Daarom kan, op grond van de beschikbare gegevens, een causaal verband noch worden bevestigd, noch worden uitgesloten. Het CPMP heeft als voorzorgsmaatregel de aanbeveling gedaan dat de samenvatting van de productkenmerken zodanig wordt gewijzigd dat het gebruik van loratadine tijdens de zwangerschap wordt afgeraden. Omdat door pseudoephedrine de bloedvoorziening in de baarmoeder vermindert is het gebruik van de combinatie loratadine en pseudoephedrine tijdens de zwangerschap gecontra-indiceerd.

Het CPMP heeft geconcludeerd dat het signaal nader dient te worden onderzocht.

Het CPMP heeft de vragen bestudeerd over het veilig en juist gebruik van de combinatie van loratadine en pseudoephedrine in het licht van het bekende farmacodynamisch effect van pseudoephedrine op het hart en gelet op de afhankelijkheid van en verslaving aan pseudoephedrine. Gegevens om deze bezorgdheid te rechtvaardigen ontbraken bij normaal gebruik, gelet op de vereisten van artikel 116 van Richtlijn 2001/83/EG, als gewijzigd en het CPMP stemt ermee in adequate waarschuwingen en voorzorgen in de SPC op te nemen, waaronder beperking tot de indicatie seizoensgebonden rhinitis om de duur van de behandeling te beperken.

Het CPMP heeft geconcludeerd dat geneesmiddelen met de combinatie loratadine and pseudoephedrine de symptomen van seizoensgebonden allergische rhinitis significant verminderen indien deze gepaard gaan met neusverstopping.

Daarom is het CPMP van mening dat de baten/risicoverhouding van geneesmiddelen met de combinatie loratadine en pseudoephedrine ongewijzigd blijft voor de indicatie “symptomatische behandeling van seizoensgebonden allergische rhinitis indien deze gepaard gaat met neusverstopping” en heeft het CPMP handhaving aanbevolen van de vergunning voor het in de handel brengen overeenkomstig de samenvatting van de productkenmerken zoals weergegeven in bijlage III van het CPMP-advies, met nadruk op het volgende:

### Rubriek 4.6. Zwangerschap en borstvoeding

*“In onderzoeken bij dieren is loratadine niet teratogeen gebleken. De veiligheid van het gebruik van {FANTASIENAAM} tijdens zwangerschap is niet aangetoond. Door het gebruik van pseudoephedrine vermindert de bloedvoorziening naar de baarmoeder. Het gebruik van {FANTASIENAAM} is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap.”*

## REDENEN VOOR DE WIJZIGING VAN DE SAMENVATTINGEN VAN DE PRODUCTKENMERKEN

Overwegende dat,

- het Comité de verwijzing heeft beoordeeld, ingediend krachtens artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG, als gewijzigd, met betrekking tot loratadine bevattende geneesmiddelen;
- het Comité heeft geconcludeerd dat door het SMBR een niet te negeren signaal is afgegeven dat het gebruik van loratadine tijdens de zwangerschap het risico van hypospadie vergroot. Op grond van de beschikbare gegevens kan een causaal verband noch worden bevestigd, noch worden uitgesloten. Het CPMP heeft als voorzorgsmaatregel de aanbeveling gedaan dat de samenvatting van de productkenmerken voor geneesmiddelen met loratadine zodanig wordt gewijzigd dat het gebruik van loratadine tijdens de zwangerschap wordt afgeraden; bovendien concludeert het Comité dat pseudoephedrine de bloedvoorziening in de baarmoeder vermindert en dat daardoor de combinatie loratadine en pseudoephedrine tijdens de zwangerschap gecontra-indiceerd is;

- het Comité heeft geconcludeerd dat het signaal nader dient te worden onderzocht;
- het CPMP heeft de vragen bestudeerd over het veilig en juist gebruik van de combinatie van loratadine en pseudoephedrine in het licht van het bekende farmacodynamisch effect van pseudoephedrine op het hart en ten aanzien van de afhankelijkheid van en verslaving aan pseudoephedrine. Gegevens om deze bezorgdheid te rechtvaardigen ontbraken bij normaal gebruik, gelet op de vereisten van artikel 116 van Richtlijn 2001/83/EG, als gewijzigd en het CPMP stemt ermee in adequate waarschuwingen en voorzorgen in de samenvatting van de productkenmerken op te nemen, waaronder beperking tot de indicatie seizoensgebonden rhinitis om de duur van de behandeling te beperken;
- het CPMP heeft geconcludeerd dat geneesmiddelen met de combinatie loratadine and pseudoephedrine de symptomen van seizoensgebonden allergische rhinitis significant verminderen indien deze gepaard gaan met neusverstopping;
- het Comité is daarom van mening dat de baten/risicoverhouding van geneesmiddelen met de combinatie loratadine en pseudoephedrine ongewijzigd blijft voor vermindering van symptomen van seizoensgebonden allergische rhinitis indien deze gepaard gaan met neusverstopping.

Derhalve adviseert het CPMP handhaving van de vergunningen voor het in de handel brengen van geneesmiddelen met de combinatie loratadine en pseudoephedrine, waarnaar wordt verwezen in bijlage I als gewijzigd overeenkomstig de in bijlage III weergegeven samenvatting van de productkenmerken.

### **BIJLAGE III**

**Nota: Deze samenvatting van productkenmerken was een bijlage van de Commissie beslissing van dit krachtens artikel 31 verwijzingsverzoek inzake loratadine en pseudoephedrine bevattende geneesmiddelen. De tekst was geldig op dat moment.**

**Na de Commissie beslissing zullen de bevoegde autoriteiten van de lidstaten de product informatie aanpassen naargelang dit vereist is. Bijgevolg komt deze samenvatting van productkenmerken niet noodzakelijkerwijs overeen met de huidige tekst.**

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

{FANTASIENAAM} 5 mg/120 mg {farmaceutische vorm}  
{FANTASIENAAM} 10 mg/240 mg {farmaceutische vorm}

[Zie Bijlage I – Te vervolledigen op nationaal niveau]

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

<Elke {farmaceutische vorm} bevat 5 mg loratadine en 120 mg pseudo-efedrinesulfaat.>  
<Elke {farmaceutische vorm} bevat 10 mg loratadine en 240 mg pseudo-efedrinesulfaat.>

[Zie Bijlage I – Te vervolledigen op nationaal niveau]

Voor hulpstoffen, zie 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

<Omhulde tablet>  
<Tablet met geregleerde afgifte>  
<Tablet met verlengde afgifte>

<Visuele productbeschrijving dient op nationaal niveau te worden vervolledigd>

[Zie Bijlage I – Te vervolledigen op nationaal niveau]

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

{FANTASIENAAM} {farmaceutische vorm} is geïndiceerd voor de symptomatische behandeling van seizoengebonden allergische rhinitis wanneer dit gepaard gaat met nasale congestie.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

Volwassenen en kinderen van 12 jaar en ouder:

<[Voor producten die 10 mg/240 mg bevatten]

Eén {FANTASIENAAM} {farmaceutische vorm} eenmaal per dag met een glas water. De {farmaceutische vorm} moet in zijn geheel doorgeslikt worden (zonder ze te pletten, te breken of te kauwen). Men dient geen rekening te houden met de maaltijden voor het tijdstip van inname van de {farmaceutische vorm}.>

<[Voor producten die 5 mg/120 mg bevatten]

Eén {FANTASIENAAM} {farmaceutische vorm} tweemaal per dag met een glas water. De {farmaceutische vorm} moet in zijn geheel doorgeslikt worden (zonder ze te pletten, te breken of te kauwen). Men dient geen rekening te houden met de maaltijden voor het tijdstip van inname van de {farmaceutische vorm}.>

Niet toedienen aan kinderen jonger dan 12 jaar, aangezien de werkzaamheid en veiligheid bij deze populatie nog niet werden vastgesteld.

De behandelingsduur moet zo kort mogelijk gehouden worden en mag niet voortgezet worden nadat de symptomen verdwenen zijn. Het wordt aanbevolen de behandeling te beperken tot een tiental dagen omdat bij chronische toediening de werkzaamheid van pseudo-efedrine mettertijd afneemt. Na

verbetering van de congestieve staat van de slijmvliezen in de bovenste luchtwegen kan de behandeling indien nodig voortgezet worden met een antihistaminicum alleen.

Het combinatieproduct mag niet worden toegediend aan patiënten ouder dan 60 jaar of patiënten met een verstoorde nier- of leverfunctie (zie rubriek 4.4).

### 4.3 Contra-indicaties

{*FANTASIENAAM*} {farmaceutische vorm} is gecontraïndiceerd bij patiënten met een overgevoeligheid of idiosyncrasie voor één van de bestanddelen, voor één van de hulpstoffen of voor adrenerge agentia.

Aangezien {*FANTASIENAAM*} pseudo-efedrine bevat, is het eveneens gecontraïndiceerd bij patiënten die behandeld worden met mono-amino-oxidase-remmers (MAO-remmers) of binnen twee weken na het stopzetten van een dergelijke behandeling, en bij patiënten met:

- nauwe-hoekglaucoom,
- urineretentie,
- cardiovasculaire aandoeningen zoals ischemische hartziekte, tachyritmie en ernstige hypertensie,
- hyperthyroïdie,
- antecedenten van hemorragische beroerte of met risicofactoren die de kans op hemorragische beroerte kunnen verhogen omwille van de alfa-mimetische activiteit van de vasoconstrictor in combinatie met vasoconstrictoren zoals bromocriptine, pergolide, lisuride, cabergoline, ergotamine, dihydro-ergotamine of een ander decongestief geneesmiddel dat gebruikt wordt als nasaal decongestivum, zowel langs orale als nasale weg (fenylpropanolamine, fenylefrine, efedrine...).

<[Toe te voegen/weg te laten op nationaal niveau indien nodig]

Patiënten die moeilijkheden hebben met het doorslikken van tabletten of patiënten die vernauwingen van het bovenste deel van de digestieve tractus vertonen of afwijkingen hebben van de oesofageale peristaltiek, mogen dit geneesmiddel niet gebruiken.>

{*FANTASIENAAM*} {farmaceutische vorm} mag niet gebruikt worden tijdens de zwangerschap (zie rubriek 4.6).

### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

De aanbevolen dosis en behandelingsduur niet overschrijden (zie 4.2).

Patiënten van 60 jaar of ouder zullen eerder bijwerkingen ondervinden van sympathicomimetische geneesmiddelen. De veiligheid en werkzaamheid van de combinatie werden niet vastgesteld bij deze leeftijdsgroep en er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar om geschikte dosisaanbevelingen te geven. Het combinatieproduct mag niet gebruikt worden bij patiënten ouder dan 60 jaar.

Nier- of leverinsufficiëntie: De veiligheid en werkzaamheid van de combinatie werden niet vastgesteld bij patiënten met een verminderde nier- of leverfunctie en er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar om geschikte dosisaanbevelingen te geven. Het combinatieproduct mag niet gebruikt worden bij patiënten met een verminderde nier- of leverfunctie.

Patiënten dienen geïnformeerd te worden dat de behandeling moet worden stopgezet in geval van hypertensie, tachycardie, palpitations of hartritmestoornissen, misselijkheid of enig ander neurologisch teken (zoals hoofdpijn of toegenomen hoofdpijn).

Stimulatie van het centraal zenuwstelsel met convulsies of cardiovasculaire collaps met daarmee gepaard gaande hypotensie kan veroorzaakt worden door sympathicomimetische amines. Deze effecten doen zich eerder voor bij kinderen, bejaarden, of in geval van overdosis (zie rubriek 4.9).

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die behandeld worden met digitalis of bij patiënten met hartritmestoornissen, hypertensie, antecedenten van een myocardinfarct, diabetes mellitus, obstructie van de blaashals of een positieve anamnese van bronchospasmen.

Gebruik met voorzichtigheid bij patiënten met glaucoom, ulcus pepticum met stenose, pyloroduodenale obstructie, prostaathypertrofie, obstructie van de cervix vesicae, cardiovasculaire ziekte en verhoogde intra-oculaire druk.

Voorzichtigheid is eveneens geboden bij patiënten die behandeld worden met andere sympathicomimetica waaronder decongestiva, eetlustremmers of psychostimulantia van het type amfetamine, antihypertensiva, tricyclische antidepressiva en andere antihistaminica.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met migraine die behandeld worden met ergot-alkaloïden bevattende vasoconstrictoren.

Zoals andere stimulantia van het CZS kan pseudo-efedrine sulfaat aanleiding geven tot misbruik. Uiteindelijk kunnen verhoogde doses tot toxiciteit leiden. Aanhoudend gebruik kan leiden tot tolerantie en dus tot een verhoogd risico op overdosering. Een depressie kan optreden na een snelle ontwenning.

Peri-operatieve acute hypertensie kan optreden indien vluchtige gehalogeneerde anaesthetica worden gebruikt tijdens behandeling met indirecte sympathicomimetica. Daarom is het raadzaam om in geval van een geplande operatie de behandeling 24 uur vóór de anesthesie stop te zetten.

Atleten dienen geïnformeerd te worden dat behandeling met pseudo-efedrine kan leiden tot positieve dopingtesten.

De toediening van *{FANTASIENAAM}* moet ten minste 48 uur vóór het uitvoeren van huidtesten onderbroken worden, aangezien antihistaminica positieve dermale reacties kunnen onderdrukken of verminderen.

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Uit onderzoeken naar de psychomotorische prestatie is gebleken dat loratadine bij gelijktijdige toediening met alcohol geen potentiërende effecten heeft.

Gezien de brede therapeutische index van loratadine worden geen klinisch relevante interacties verwacht en er werden er geen waargenomen tijdens de uitgevoerde klinische onderzoeken (zie 5.2).

Gelijktijdige toediening van mono-amino-oxidase-remmers en sympathicomimetische geneesmiddelen kan leiden tot ernstige hypertensiereacties.

De sympathicomimetica reduceren de antihypertensieve effecten van  $\alpha$ -methyldopa, mecamylamine, reserpine, veratrum-alkaloïden en guanethidine.

De volgende combinaties zijn niet aanbevolen:

Bromocriptine, cabergoline, lisuride, pergolide: risico op vasoconstrictie en verhoging van de bloeddruk.

Dihydro-ergotamine, ergotamine, methylergometrine (dopaminerge vasoconstrictoren): risico op vasoconstrictie en verhoging van de bloeddruk.

Linezolid: risico op vasoconstrictie en verhoging van de bloeddruk.

Andere vasoconstrictoren die gebruikt worden als nasale decongestiva langs orale of nasale weg, (fenylpropanolamine, fenylefrine, efedrine...): risico op vasoconstrictie.



Antacida verhogen de absorptiesnelheid van pseudo-efedrinesulfaat, terwijl kaoline ze verlaagt.

#### 4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Loratadine was niet teratogeen in dierproeven. De veiligheid van het gebruik van {FANTASIENAAM} tijdens de zwangerschap werd niet vastgesteld. Het gebruik van pseudo-efedrine verlaagt de bloedstroom in de baarmoeder. Het gebruik van {FANTASIENAAM} is tegenaangewezen tijdens de zwangerschap.

{FANTASIENAAM} wordt uitgescheiden in de moedermelk; daarom wordt het gebruik van {FANTASIENAAM} niet aanbevolen bij vrouwen die borstvoeding geven.

#### 4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen

Tijdens klinische onderzoeken naar de rijvaardigheid werd geen stoornis waargenomen bij patiënten die loratadine toegediend kregen. Nochtans dienen patiënten geïnformeerd te worden dat sommigen zeer zelden duizeligheid ondervinden, hetgeen hun rijvaardigheid of vermogen om machines te bedienen kan beïnvloeden.

Er wordt niet verwacht dat pseudo-efedrinesulfaat de psychomotorische prestatie vermindert.

#### 4.8 Bijwerkingen

<[Voor producten die 10 mg/240 mg bevatten]

<b>Bijwerkingen die tijdens klinische onderzoeken vaker gemeld werden dan met placebo voor 10 mg/240 mg {farmaceutische vorm}</b> zeer vaak (> 1/10); vaak (> 1/100, < 1/10); soms (> 1/1000, < 1/100); zelden (> 1/10.000, < 1/1000); zeer zelden (< 1/10.000)	
<b>Psychische stoornissen</b> Vaak:	Anorexie, nervositeit, slaperigheid, slapeloosheid
<b>Zenuwstelselaandoeningen (perifeer en centraal)</b> Vaak:	Duizeligheid, hyperkinesie
<b>Aandoeningen van het autonoom zenuwstelsel</b> Vaak:	Droge mond
<b>Hartaandoeningen</b> Soms:	Tachycardie, palpitaties
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen</b> Soms:	Rhinitis, epistaxis
<b>Maagdarmstelselaandoeningen</b> Soms:	Constipatie, nausea
<b>Lichaam in zijn geheel – Algemene aandoeningen</b> Vaak:	Vermoeidheid

>

<[Voor producten die 5 mg/120 mg bevatten]

<b>Bijwerkingen die tijdens klinische onderzoeken vaker gemeld werden dan met placebo voor 5 mg/120 mg {farmaceutische vorm}</b> zeer vaak (> 1/10); vaak (> 1/100, < 1/10); soms (> 1/1000, < 1/100); zelden (> 1/10.000, < 1/1000); zeer zelden (< 1/10.000)	
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b> Vaak:	Dorst
<b>Psychische stoornissen</b> Vaak:  Zeer vaak:	Nervositeit, slaperigheid, depressie, agitatie, anorexie Slapeloosheid
<b>Zenuwstelselaandoeningen (perifeer en centraal)</b> Soms: Vaak:	Verwardheid, tremor Duizeligheid
<b>Aandoeningen van het autonoom zenuwstelsel</b> Soms: Zeer vaak:	Toegenomen transpiratie, flush, smaakverandering Droge mond
<b>Oogaandoeningen</b> Soms:	Abnormaal tranen
<b>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</b> Soms:	Tinnitus
<b>Hartaandoeningen</b> Soms: Vaak:	Palpaties Tachycardie
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum- aandoeningen</b> Soms: Vaak:	Epistaxis Pharyngitis, rhinitis
<b>Maagdarmstelselaandoeningen</b> Vaak:	Constipatie, nausea
<b>Nier- en urinewegaandoeningen</b> Soms:	Frequent en moeilijk urineren
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b> Soms:	Pruritus
<b>Lichaam in zijn geheel – Algemene aandoeningen</b> Vaak:	Hoofdpijn, vermoeidheid

>

Andere bijwerkingen die zeer zelden gemeld werden na het in de handel brengen, worden weergegeven in onderstaande tabel.

<b>Immuunsysteemaandoeningen</b>	Anafylaxie
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	Vertigo
<b>Bloedvataandoeningen</b>	Hypertensie
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum- aandoeningen</b>	Hoest, bronchospasmen
<b>Lever- en galaandoeningen</b>	Abnormale leverfunctie
<b>Nier- en urinewegaandoeningen</b>	Urineretentie
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>	Alopecie

Andere bijwerkingen die enkel voor loratadine gemeld werden tijdens klinische onderzoeken en na het in de handel brengen, waren verhoogde eetlust, rash en gastritis.

#### 4.9 Overdosering

Symptomen van een overdosering zijn vooral van sympathicomimetische aard, met uitzondering van een lichte sedatie die kan worden veroorzaakt door loratadine bij dosissen die vele malen hoger liggen dan de aanbevolen dosis. De symptomen kunnen variëren van een depressie van het centrale zenuwstelsel (sedatie, apnoe, verminderde mentale waakzaamheid, cyanose, coma, cardiovasculaire collaps) tot een stimulatie van CZS (slapeloosheid, hallucinaties, tremoren, convulsies) met mogelijke fatale afloop. Andere symptomen die kunnen voorkomen zijn: hoofdpijn, angst, mictieproblemen, spierzwakte en -spanning, euforie, excitatie, tachycardie, palpitaties, dorst, transpiratie, nausea, braken, precordiale pijn, duizeligheid, tinnitus, ataxie, troebel zicht en hypertensie of hypotensie. Stimulatie van het CZS is vooral bij kinderen waarschijnlijk, evenals atropineachtige symptomen (droge mond, fixatie en dilatatie van de pupillen, warmte-opwellingen, hyperthermie en gastro-intestinale symptomen).

Behandeling: Stel onmiddellijk een symptomatische en ondersteunende behandeling in in geval van een overdosering en zet die zo lang als nodig voort. Adsorbeer het resterende geneesmiddel in de maag door toediening van actieve kool gesuspenderd in water. Ga over tot een maagspoeling met fysiologische zoutoplossing, vooral bij kinderen. Bij volwassenen mag kraanwater gebruikt worden. Verwijder zoveel mogelijk van de toegediende vloeistof vóór de volgende instillatie. Loratadine wordt niet geëlimineerd door middel van hemodialyse en het is niet bekend of loratadine door middel van peritoneale dialyse geëlimineerd wordt. Na de spoedbehandeling moet de patiënt onder medisch toezicht blijven.

De behandeling van een overdosering met pseudo-efedrine is symptomatisch en ondersteunend. Stimulantia (analeptica) mogen niet worden gebruikt. Hypertensie kan onder controle worden gebracht door middel van een alfablokker en tachycardie door middel van een bètablokker. Kortwerkende barbituraten, diazepam of paraldehyde kunnen toegediend worden om convulsies onder controle te houden. Hyperpyrexie, in het bijzonder bij kinderen, kan een behandeling vereisen met lauwe baden of een hypothermisch deken. Apnoe wordt behandeld door respiratoire ondersteuning.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antihistaminica – H<sub>1</sub>-antagonist, ATC-code: R06A X13.

Farmacotherapeutische categorie: Nasaal decongestivum voor systemisch gebruik, ATC-code: R01BA52.

De farmacodynamische eigenschappen van *{FANTASIENAAM}* tabletten zijn rechtstreeks verbonden aan die van zijn bestanddelen.

Loratadine is een antihistaminicum met een tricyclische structuur en een selectieve perifere H<sub>1</sub>-receptor-activiteit. Loratadine heeft geen significante H<sub>2</sub>-receptor-activiteit, inhibeert de noradrenaline-opname niet en heeft praktisch geen invloed op de cardiovasculaire functie of op de intrinsieke pacemaker-activiteit van het hart.

Loratadine heeft geen klinisch significante sedatieve of anticholinerge eigenschappen bij het merendeel van de populatie en indien gebruikt in de aanbevolen dosering.

Bij langetermijnbehandeling werden er geen klinisch significante veranderingen van de vitale functies, laboratoriumwaarden, lichamelijk onderzoek of ECG's waargenomen.

Pseudo-efedrinesulfaat (d-iso-efedrinesulfaat) is een sympathicomimeticum met overwegend een  $\alpha$ -mimetische activiteit in vergelijking met de  $\beta$ -activiteit. Door zijn vasoconstrictieve werking heeft pseudo-efedrinesulfaat een nasaal decongestief effect na orale toediening. Het heeft een indirecte sympathicomimetische werking, hoofdzakelijk door vrijstelling van adrenerge mediators uit de postganglionaire zenuwuiteinden.

Bij de aanbevolen orale doses kan pseudo-efedrine andere sympathicomimetische effecten veroorzaken zoals bloeddrukverhoging, tachycardie of symptomen van stimulatie van het centrale zenuwstelsel.

## 5.2 Farmacokinetische gegevens

Loratadine: Na orale toediening wordt loratadine snel en goed geresorbeerd en ondergaat het een belangrijk first-pass-metabolisme, hoofdzakelijk door CYP3A4 en CYP2D6. De belangrijkste metaboliet- desloratadine (DL) is farmacologisch actief en verantwoordelijk voor een groot deel van de klinische effecten. Loratadine en DL bereiken maximale plasmaconcentraties ( $T_{max}$ ) tussen respectievelijk 1–1,5 uur en 1,5–3,7 uur na toediening.

Een verhoging van de plasmaconcentraties van loratadine werd vastgesteld in gecontroleerde klinische studies na gelijktijdig gebruik met ketoconazol, erythromycine of cimetidine, maar zonder klinisch significante veranderingen (waaronder electrocardiografische).

Loratadine is sterk aan plasmaproteïnen gebonden (97 % tot 99 %), de actieve metaboliet in mindere mate (73 % tot 76 %).

Bij gezonde personen bedraagt de plasmadistributiehelfwaardetijd van loratadine en zijn actieve metaboliet respectievelijk ongeveer 1 en 2 uur. De gemiddelde eliminatiehelfwaardetijd bedraagt 8,4 uur (interval 3 - 20 uur) voor loratadine en 28 uur (interval 8,8 - 92 uur) voor de actieve metaboliet.

Ongeveer 40 % van de dosis wordt via de urine uitgescheiden en 42 % via de faeces gedurende een periode van 10 dagen en hoofdzakelijk in de vorm van geconjugeerde metabolieten. Binnen 24 uur na inname wordt ongeveer 27 % van de dosis via de urine uitgescheiden. Minder dan 1 % van het werkzaam bestanddeel wordt ongewijzigd in actieve vorm uitgescheiden, als loratadine of DL.

De biologische beschikbaarheid van loratadine en de actieve metaboliet is evenredig aan de toegediende dosis.

Het farmacokinetische profiel van loratadine en zijn metabolieten is vergelijkbaar bij gezonde volwassen vrijwilligers en gezonde bejaarde vrijwilligers.

Bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie zijn de AUC en de maximale plasmaconcentraties ( $C_{max}$ ) van zowel loratadine als zijn metaboliet verhoogd in vergelijking met de AUC en de maximale plasmaconcentraties ( $C_{max}$ ) van patiënten met een normale nierfunctie. De gemiddelde eliminatiehelfwaardetijden van loratadine en zijn metaboliet verschillen niet significant van die van normale personen. Hemodialyse heeft geen effect op de farmacokinetiek van loratadine of zijn actieve metaboliet bij personen met chronische nierinsufficiëntie.

Bij patiënten met chronische alcoholische leveraandoeningen zijn de AUC en de maximale plasmaconcentraties ( $C_{max}$ ) van loratadine met factor twee verhoogd, terwijl het farmacokinetische profiel van de actieve metaboliet niet significant verschilt in vergelijking met patiënten met een normale leverfunctie. De eliminatiehelfwaardetijden van loratadine en zijn metaboliet bedragen respectievelijk 24 uur en 37 uur en nemen toe naargelang van de ernst van de leveraandoening.

Loratadine en zijn actieve metaboliet worden uitgescheiden in de moedermelk.

Pseudo-efedrinesulfaat: Na orale toediening wordt pseudo-efedrinesulfaat snel en volledig geresorbeerd. Het begint binnen 30 minuten te werken en een dosis van 60 mg heeft een decongestieve

werking die 4 tot 6 uur aanhoudt. Pseudo-efedrinesulfaat wordt gedeeltelijk gemetaboliseerd ter hoogte van de lever waar het omgevormd wordt tot een inactieve metaboliet door N-demethylatie.

Bij de mens en bij een urinaire pH van ongeveer 6 varieert de eliminatiehalfwaardetijd van 5 tot 8 uur. Het actieve bestanddeel en zijn metaboliet worden uitgescheiden via de urine, waarbij ongeveer 55 % tot 75 % van de toegediende dosis in ongewijzigde vorm wordt uitgescheiden. Door het aanzuren van de urine (pH=5) wordt de excretie versneld en de werkingsduur verminderd. Bij alkalisatie van de urine treedt gedeeltelijke resorptie op.

Men neemt aan dat pseudo-efedrine de placentabarière en de bloed-hersenbarrière kan passeren.

Het actieve bestanddeel wordt uitgescheiden in de moedermelk.

Inname van voedsel kan geresorbeerde hoeveelheid loratadine doen toenemen zonder klinisch significante effecten. Dit werd niet waargenomen met pseudo-efedrine.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Preklinische gegevens met loratadine, gebaseerd op conventionele onderzoeken naar veiligheid, farmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel, duiden niet op een speciaal risico voor mensen.

Toxiciteit met de combinatie: In acute en meervoudige doses studies vertoonde de combinatie loratadine/pseudo-efedrinesulfaat een lage toxiciteitsgraad. De combinatie was niet méér toxisch dan elk bestanddeel afzonderlijk en de waargenomen effecten waren in het algemeen te wijten aan het bestanddeel pseudo-efedrine.

Onderzoeken naar reproductietoxiciteit van loratadine hebben geen teratogeen effect aangetoond. Nochtans werden bij ratten een langdurige bevalling en een verminderde levensvatbaarheid van de jongen waargenomen bij plasmaconcentraties (AUC) die 10 maal hoger lagen dan die bij klinische doses.

Tijdens onderzoeken naar reproductietoxiciteit was de combinatie loratadine/pseudo-efedrine niet teratogeen na een orale toediening van doses tot 150 mg/kg/dag (30 keer de aanbevolen klinische dosis) bij ratten en tot 120 mg/kg/dag (24 keer de aanbevolen klinische dosis) bij konijnen.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

[Te vervolledigen op nationaal niveau]

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

[Te vervolledigen op nationaal niveau]

### **6.3 Houdbaarheid**

[Te vervolledigen op nationaal niveau]

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

[Te vervolledigen op nationaal niveau]

**6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

[Zie Bijlage I – Te vervolledigen op nationaal niveau]

**7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

[Zie Bijlage I – Te vervolledigen op nationaal niveau]

**8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

[Te vervolledigen op nationaal niveau]

**9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**

[Te vervolledigen op nationaal niveau]

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

[Te vervolledigen op nationaal niveau]