

28 april 2003
CPMP/4060/03

COMITÉ VOOR FARMACEUTISCHE SPECIALITEITEN (CPMP)
ADVIES INGEVOLGE EEN VERWIJZING UIT HOOFDE VAN ARTIKEL 31

Loratadine en pseudoephedrine

Algemene internationale benaming (INN): loratadine en pseudoephedrine

ACHTERGRONDINFORMATIE*

Loratadine is een antihistaminicum dat deel uitmaakt van de groep H-1 antagonisten. Pseudoephedrine is een nasaal decongestivum, dat zijn sympathomimetische werking indirect uitoefent, overwegend via de afgifte van adrenergische mediators uit postganglionaire zenuwuiteinden.

De combinatie loratadine en pseudoephedrine is op nationaal niveau toegelaten, alsmede in Oostenrijk, België, Finland, Frankrijk, Griekenland, Italië, Luxemburg, Portugal en Spanje via wederzijdse erkenning.

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.

In 1999 werd dit signaal geëvalueerd door het MPA, het SMBR en de houder van de vergunning voor het in de handel brengen in Zweden, Schering Plough, op basis van een herbeoordeling van de klinische casus en vanuit de preklinische uitgangspunten. Deze evaluatie leidde tot de conclusie dat deze bevinding mogelijk op toeval berustte. Ook bleek niet uit de gegevens van een preklinisch onderzoek van de vergunninghouder in 1999 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 hypospadietrisico niet kon worden uitgesloten.

Met de verwijzingsprocedure is op 26 april 2002 begonnen. Als rapporteur en co-rapporteur werden aangewezen: respectievelijk Dr. P Neels en Dr. T Salmonson. Een schriftelijke toelichting is door de houders van de vergunning voor het in de handel brengen gegeven op 14 augustus 2002, 24 januari 2003, 2 mei 2003, 4 augustus 2003 en 10 oktober 2003.

Op basis van de evaluatie van de op dit moment beschikbare gegevens en de beoordelingsrapporten van de rapporteurs is het CPMP van mening dat de baten/risicoverhouding van geneesmiddelen met loratadine en pseudoephedrine ongewijzigd blijft en heeft op 20 november 2003 een advies uitgebracht met daarin de aanbeveling dat

aanvragen/vergunningen voor het in de handel brengen van geneesmiddelen met loratadine en pseudoephedrine gehandhaafd moeten blijven overeenkomstig de samenvatting van de productkenmerken in bijlage III van het advies.

voor de indicatie:

“symptomatische behandeling van seizoensgebonden allergische rhinitis indien deze gepaard gaan met neusverstopping”.

De lijst van desbetreffende handelsnamen is in bijlage I te vinden. De wetenschappelijke conclusies zijn uiteengezet in bijlage II, samen met de gewijzigde samenvatting van de productkenmerken in bijlage III.

Op 28 april 2003 zette de Europese Commissie het definitieve advies om in een Besluit.

* **Opmerkingen:** De in dit document en de bijlagen verstrekte informatie geven enkel het advies van het CPMP d.d. 20 november 2003 weer. De bevoegde instanties in de lidstaten zullen het geneesmiddel regelmatig onderzoeken.