

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

LORATADINE

(Comprimés de loratadine, USP,
dosés à 10 mg)

Antagoniste des récepteurs H₁ de l'histamine

Mylan Pharmaceuticals ULC
85, chemin Advance
Etobicoke, ON
M8Z 2S6

Date de révision : Le 23 avril 2013

Numéro de contrôle de la présentation : 160783

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	5
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	7
POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION	8
SURDOSAGE	8
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	9
STABILITÉ ET CONSERVATION	11
DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	11
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	11
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	13
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	13
ESSAIS CLINIQUES	14
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	14
MICROBIOLOGIE	18
TOXICOLOGIE	18
BIBLIOGRAPHIE	23
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	25

LORATADINE

**Comprimés de loratadine, USP,
dosés à 10 mg**

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Tous les ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimé dosé à 10 mg	L'amidon de maïs, du lactose monohydrate et du stéarate de magnésium

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Les comprimés Loratadine sont indiqués pour :

- le soulagement des symptômes de rhinite allergique saisonnière et apériodique, tels que les éternuements, l'écoulement nasal, l'irritation oculaire et le prurit nasal et oculaire;
- le soulagement des symptômes et des signes d'urticaire chronique et d'autres dermatopathies allergiques.

Les essais cliniques effectués à ce jour justifient un traitement d'une durée allant jusqu'à 6 mois. Un suivi médical est donc recommandé si l'emploi du médicament dépasse 6 mois.

L'administration des comprimés LORATADINE aux femmes enceintes ou aux femmes qui allaitent n'est pas conseillée.

Gériatrie :

Les paramètres pharmacocinétiques de la loratadine et de son principal métabolite sont comparables chez les volontaires adultes en santé et chez les volontaires âgés en santé (voir la section *PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE – Pharmacocinétique et métabolisme*).

Pédiatrie (6 - 12 ans et > 30 kg de poids corporel) :

Chez les enfants, LORATADINE est prévu pour un traitement de courte durée uniquement, à moins d'être pris sous surveillance médicale.

CONTRE-INDICATIONS

- *Les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des composants du produit ou du contenant. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT, de la monographie de produit.*

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**Fonction hépatique/biliaire/pancréatique**

Les patients atteints d'une déficience hépatique grave doivent recevoir une dose initiale plus faible étant donné que la clairance de la loratadine chez ce type de patients peut être diminuée. La dose initiale recommandée pour ces patients est de 5 mg 1 fois/jour, ou de 10 mg tous les 2 jours.

Populations particulières

Femmes enceintes : L'innocuité de la loratadine chez les femmes enceintes n'est pas établie; son emploi n'est donc pas recommandé dans cette population.

Femmes qui allaitent : L'innocuité de la loratadine chez les femmes allaitantes n'est pas établie; son emploi n'est donc pas recommandé dans cette population. (Pour obtenir davantage de renseignements sur l'excrétion de la loratadine dans le lait maternel, voir la section *PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE – Propriétés pharmacologiques chez l'humain*).

Pédiatrie (de 6 à 12 ans) :

Cette forme de dosage n'est pas adapté aux enfants de moins de 6 ans et <ou égal à 30 kg de poids corporel.

L'innocuité et l'efficacité de la loratadine chez les enfants de moins de 2 ans n'ont pas encore été établies. L'innocuité et l'efficacité à long terme de la loratadine chez les enfants âgés de 2 à 6 et 12 et > 30 kg de poids corporel pour les plus de 14 jours, sauf si recommandé par un médecin.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Durant les essais cliniques de Loratadine effectués chez des adultes, les effets indésirables ont été légers et ont consisté en de la fatigue, des céphalées, une sécheresse de la bouche, de la sédation, des troubles gastro-intestinaux tels que nausées et gastrite, ainsi que des symptômes d'allergie comme des éruptions cutanées.

Au nombre des effets indésirables observés chez les enfants, notons la nervosité et l'hyperkinésie. Les effets indésirables gastro-intestinaux qui ont été observés au cours des essais chez les enfants ont semblé légèrement plus fréquents chez les jeunes enfants (pesant 30 kg ou moins).

Durant la mise en marché de la loratadine, on a signalé rarement des cas d'alopecie, d'anaphylaxie, d'anomalies de la fonction hépatique, des étourdissements, des palpitations et de tachycardie.

Effets indésirables du médicament déterminés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des manifestations indésirables liées aux médicaments et pour l'estimation des taux.

Comprimés LORATADINE

Tableau 1					
Comprimés LORATADINE dosés à 10 mg administrés 1 fois par jour contre un placebo et des analogues Nombre (%) de patients adultes qui ont signalé des effets indésirables fréquents (> 2 % des patients traités à la loratadine) ayant un lien possible ou probable avec le traitement : patients traités par LORATADINE (loratadine), par un placebo ou par des analogues					
	Loratadine 10 mg, DIE	Placebo	Clémastine 1 mg, BID	Terfénadine, 60 mg, BID	Astémizole 10 mg, 1 DIE
	n = 1 241	n = 1 652	n = 687	N = 506	n = 342
Événements indésirables					
Fatigue	54 (4)	62 (4)	62 (9)	17 (3)	22 (6)
Céphalée	97 (8)	104 (6)	32 (5)	40 (8)	26 (7)
Sécheresse de la bouche	49 (4)	32 (2)	22 (3)	15 (3)	2 (1)
Sécheresse du nez	9 (< 1)	-	6 (< 1)	3 (< 1)	-
Sédation*	99 (8)	101 (6)	151 (22)	41 (8)	50 (15)

*Décrète en ces termes : somnolence, léthargie, sensation d'être au ralenti ou drogué

Durant les essais cliniques effectués chez des adultes qui ont pris des comprimés LORATADINE ordinaires, les effets indésirables ont été légers et ont consisté en de la fatigue, des céphalées, une sécheresse de la bouche, de la sédation, des troubles gastro-intestinaux tels que nausées et gastrite, ainsi que des symptômes d'allergie comme des éruptions cutanées. La fréquence de la sédation était similaire à celle observée avec un placebo et à celle d'agents comparables, soit la terfénadine et l'astémizole, mais s'est révélée différente, sur le plan statistique ($p < 0,01$), de celle de la clémastine.

Effets indésirables peu courants (< 1 %) du médicament observés au cours des essais cliniques

En plus des effets indésirables énumérés au tableau 1, on a relevé les effets suivants, survenus moins fréquemment (chez moins de 1 % des patients) : augmentation de l'appétit, toux, étourdissements et palpitations.

Anomalies dans les résultats hématologiques et biologiques

Sans objet

Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit

Durant la mise en marché de la loratadine, on a signalé rarement, outre les effets indésirables

observés dans le cadre des essais cliniques, des cas d'alopecie, d'anaphylaxie, d'anomalies de la fonction hépatique, des étourdissements, des palpitations et de tachycardie. Quoique très rarement, des convulsions et des crises d'épilepsie ont été signalées.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicamenteuses pouvant entraîner des conséquences graves

Aucune à signaler

Aperçu

Des études ayant porté sur les aptitudes psychomotrices n'ont montré aucun effet potentialisateur de la loratadine prise en concomitance avec de l'alcool (voir la section *PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE – Propriétés pharmacologiques chez l'humain*).

Interactions médicament-médicament

On a observé une augmentation des concentrations plasmatiques de loratadine à la suite de l'utilisation concomitante de ce médicament et de kétoconazole, d'érythromycine ou de cimétidine lors d'essais cliniques contrôlés, mais cette augmentation n'a entraîné aucun changement significatif sur le plan clinique (y compris pour ce qui est des données électrocardiographiques). Il faut faire preuve de prudence en administrant de façon concomitante de la loratadine et d'autres médicaments connus pour leur effet inhibiteur sur le métabolisme hépatique, jusqu'à ce que les études définitives sur les interactions médicamenteuses soient achevées.

Interactions médicament-aliment

Voir la section *MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE – Pharmacocinétique / Absorption*.

Interactions médicament-herbe médicinale

Aucune interaction du médicament avec des herbes médicinales n'a été établie.

Effets du médicament observés au cours des épreuves de laboratoire

On doit interrompre l'administration de la loratadine environ 48 heures avant de procéder à des épreuves de sensibilité cutanée, puisque les antihistaminiques peuvent inhiber les réactions positives à ces épreuves ou en diminuer l'intensité.

Effets du médicament sur le style de vie

Aucun effet du médicament sur le style de vie n'a été établi.

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Considérations posologiques

La dose initiale recommandée pour les patients atteints de déficience hépatique grave est de 5 mg 1 fois par jour, ou de 10 mg tous les 2 jours.

*NOTE: La loratadine ne vient pas dans un comprimé de 5 mg et le comprimé de 10 mg ne peut pas être divisé

Posologie recommandée et réglage posologique

Adultes et enfants de 12 ans et plus : un comprimé LORATADINE ordinaire dosé à 10 mg, 1 fois par jour. Enfants de 6 à 12 ans et avec un poids de plus de 30 kg: donner 10 mg une fois par jour pas plus de 14 jours, sauf si recommandé par un médecin.

LORATADINE ne doit pas être administré aux enfants entre 6 et 12 ans, et un poids corporel <ou égale à 30 kg.

SURDOSAGE

On a signalé des cas de somnolence, de tachycardie et de céphalées chez des patients ayant pris un nombre excessif de comprimés ordinaires de loratadine. Une seule prise de 160 mg de ce médicament n'a entraîné aucun effet indésirable.

Advenant un surdosage, un traitement symptomatique et des soins de soutien devraient être entrepris immédiatement.

Il faut envisager l'appel à une méthode standard pour soustraire de l'estomac tout médicament non absorbé, par exemple par adsorption au moyen d'une suspension aqueuse de charbon activé. On devrait également envisager le lavage d'estomac. Un soluté physiologique de normal salin constitue la solution de lavage de choix, notamment chez les enfants. Dans le cas des adultes, on peut utiliser de l'eau du robinet. On doit toutefois retirer la plus grande quantité possible de liquide administré avant la prochaine instillation. Les purgatifs salins attirent l'eau par osmose dans l'intestin et peuvent donc se révéler utiles pour diluer rapidement le contenu intestinal.

La loratadine n'est pas éliminée de façon appréciable par l'hémodialyse; on ne sait pas si ce produit peut être éliminé par dialyse péritonéale.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région immédiatement.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

La loratadine est un antihistaminique tricyclique à action prolongée qui exerce un effet antagoniste sélectif sur les récepteurs H1 périphériques. Elle fait rapidement preuve d'activité inhibitrice, en fonction de la dose, sur la réaction papulo-érythémateuse induite par l'histamine chez l'humain. Cette inhibition à un délai d'action court. Son effet se manifeste au bout de deux heures et persiste pendant toute la période d'observation de 24 heures. La loratadine a été bien tolérée en doses uniques administrées par voie orale allant jusqu'à 160 mg ainsi qu'à des doses quotidiennes multiples de 40 mg pendant une période allant jusqu'à 13 semaines avec une fréquence de sédation et de sécheresse de la bouche qui ne différait pas de celle observée avec le placebo.

L'absorption de la loratadine est bonne chez toutes les espèces étudiées et elle est presque entièrement biotransformée (voir la section *PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE – Pharmacocinétique et métabolisme*).

Pharmacodynamie

La loratadine a moins d'affinité pour les récepteurs centraux que pour les récepteurs périphériques et elle ne pénètre pas facilement dans les tissus cérébraux (voir la section *PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE – Propriétés pharmacologiques chez l'animal*).

Réaction Papulo-erythémateuse : L'activité antihistaminique de la loratadine de même que la relation entre la dose et la réaction obtenue ont été évaluées lors de trois études cliniques de pharmacologie utilisant la méthode d'élimination des papules provoquées par des tests à l'histamine chez des volontaires mâles en santé. Toutes les doses se sont révélées nettement plus efficaces que le placebo pour empêcher la formation des papules ortiées provoquées par les tests à l'histamine (voir la section *PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE – Propriétés pharmacologiques chez l'humain*).

Alcool : La capacité de concentration de volontaires adultes mâles en santé n'a pas été modifiée par la prise de loratadine en concomitance avec de l'alcool. Les effets de l'alcool sur la capacité de conduire un véhicule n'ont pas été potentialisés par la loratadine (voir la section *PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE – Propriétés pharmacologiques chez l'humain*).

Pharmacocinétique

Absorption : La loratadine marquée au carbone 14 est rapidement absorbée, atteignant des concentrations maximales (de 4,7, de 10,8 et de 26,1 ng/mL) 1,5, 1,0 et 1,3 heure après l'administration de doses respectives de 10, de 20 et de 40 mg. Sa demi-vie d'élimination ($t_{1/2}$) varie entre 7,8 et 11,0 heures. Son principal métabolite actif, la descarboéthoxyloratadine, atteint des concentrations maximales (de 4,0, de 9,9 et de 16,0 ng/mL) 3,7, 1,5 et 2 heures après l'administration de doses respectives de 10, de 20 et de 40 mg. Sa demi-vie d'élimination varie entre 17 et 24 heures. Les indices d'accumulation, calculés d'après le

rapport des concentrations maximales (C_{max}) et des aires sous la courbe (ASC), n'ont pas changé après le 5e jour, ce qui indique qu'il n'y a eu que peu, voire pas, d'accumulation de la loratadine ou de son métabolite après l'administration de plusieurs doses unquotidiennes. Les demi-vies d'élimination à l'état d'équilibre, pour la loratadine et son métabolite actif, se sont chiffrées respectivement à 14,4 et à 18,7 heures, soit des périodes semblables à celles obtenues après l'administration orale d'une dose unique.

Tableau 2		
Paramètres pharmacocinétiques moyens (n=18) pour la loratadine et la descarboéthoxyloratadine		
Paramètre	Moyenne (%CV)	
	Comprimé dosé à 10 mg	
	Loratadine	DCL*
C _{max} (ng/ml)	2.11 (90)	3.66 (45)
T _{max} (hr)	1.00 (34)	1.97 (98)
ASC _{0-∞} (ng.hr/ml)	4.64 (106)	48.4 (44)

*DCL: Descarboéthoxyloratadine

Après l'administration d'une dose unique de 10 mg de loratadine sous forme d'un comprimé ultra-fondant, d'un comprimé ordinaire ou de sirop (dosé à 1 mg/mL), les concentrations plasmatiques maximales de loratadine et de son métabolite ont été atteintes environ en 1 et 2 heures, respectivement. La demi-vie d'élimination moyenne du métabolite actif se situait entre 19 et 21 heures.

La loratadine étant fortement métabolisée, on a observé une importante variation interindividuelle au chapitre des concentrations plasmatiques de ce médicament. Par conséquent, le coefficient de variation (exprimé en pourcentage) des paramètres pharmacocinétiques était grand.

Tableau 3						
Loratadine, en comprimés dosés à 10 mg, administrée à des sujets sains (n=24) une fois par jour pendant 10 jours						
Paramètre	Moyenne (%CV)					
	Loratadine			DCL*		
	Jour 5	Jour 7	Jour 10	Jour 5	Jour 7	Jour 10
Loratadine 10 mg Tablet						
C _{max} (ng/ml)	3,12 (77)	3,43 (64)	3,81 (67)	4,56 (63)	5,12 (68)	4,60 (81)
ASC(r) ^a (ng.hr/ml)	10,6 (67)	11,6 (61)	11,3 (64)	75,4 (94)	85,0 (99)	73,5 (114)

* DCL : descarboéthoxyloratadine

a : Aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps, de l'heure 0 à l'heure 24 (évaluée au jour 10 de l'essai, aux mêmes moments que lors des évaluations effectuées aux jours 5 et 7).

Après l'administration unique quotidienne de 10 mg de loratadine pendant 10 jours, sous forme de comprimés ultra-fondants ou de comprimés ordinaires, les concentrations plasmatiques de loratadine et de son métabolite actif ont atteint l'état d'équilibre en 5 jours pour les deux types de comprimés. Les concentrations plasmatiques maximales moyennes (Tmax) de loratadine et de son métabolite actif ont été obtenues après 1,3 heure. Les fluctuations entre les pics et les creux observés avec la loratadine et avec son métabolite actif ont été semblables pour les comprimés ultra-fondants et pour les comprimés ordinaires. La demi-vie d'élimination moyenne du métabolite actif était de 20 heures pour les deux types de comprimés.

Excrétion : Environ 82 % de la dose de loratadine marquée au carbone 14 est excrétée dans l'urine (40 %) et dans les fèces (42 %) en l'espace de 10 jours. Environ 27 % de la dose se trouve éliminée dans l'urine au cours des 24 premières heures en quantité infinitésimale dans l'urine. Le métabolite actif, la descarboéthoxyloratadine, ne représente que de 0,4 à 0,6 % de la dose de loratadine administrée.

Populations particulières et états pathologiques

Gériatrie : Les paramètres pharmacocinétiques de la loratadine et de son principal métabolite sont semblables chez les volontaires adultes en santé et chez les volontaires âgés en santé (voir la section *PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE – Pharmacocinétique et métabolisme*).

STABILITÉ ET CONSERVATION

Température et humidité

Conserver entre 15 et 30°C et protéger de l'humidité excessive.

Autres

Conserver en lieu sûr, hors de la portée des enfants.

DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Utilisez dès que l'alvéole est brisée.

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Forme posologique : Comprimés dosés à 10 mg de loratadine (base) pour administration orale

Description : Comprimé rond, plat, aux rebords biseautés, de couleur blanche à blanchâtre, portant l'inscription « G » sur une face et « L » sur « 10 » sur l'autre face.

Composition : Chaque comprimé LORATADINE contient 10 mg de loratadine (base).
Ingrédients non médicinaux : amidon de maïs, lactose monohydraté, et stéarate de magnésium.

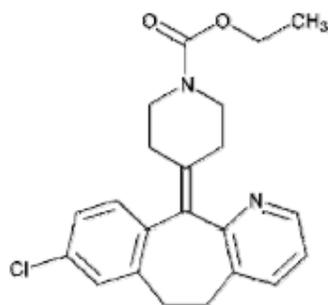
Conditionnement : Alvéoles thermoformées disponibles en plaquettes de 12, 18 ou 24, et
flacons de 30 comprimés.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre :	Loratadine (DCI, USAN)
Nom chimique :	(Éthoxy-1 carbonyl-4 pipéridylène)-11 chloro-8 dihydro-6,11 5H-benzo-cyclohepta 1,2-b pyridine
Formule moléculaire :	$C_{22}H_{23}ClN_2O_2$
Masse moléculaire :	382,88
Formule développée :	



Propriétés physicochimiques : poudre blanche ou à blanc cassé qui fond entre 132°C et 137°C.

ESSAIS CLINIQUES

A deux voies cross-over, aveuglé, dose unique étude de bioéquivalence des comprimés de loratadine 10 mg (Mylan Pharmaceuticals ULC) et Tablets Claritin™ (loratadine) 10 mg (Schering Plough Inc. 's) a été réalisée chez des adultes sains des deux genres (n = 44) a été réalisée dans des conditions de jeûne.

Les données pharmacocinétiques sont présentées dans le tableau qui suit.

Tableau 4				
Tableau résumant les données de biodisponibilité comparative				
Loratadine (1 x 10 mg) À partir de données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV%)				
Paramètre	À L'ÉTUDE*	RÉFÉRENCE **	Rapport des moyennes géométriques en %	Intervalle de confiance [#]
ASC _t (ng.h/mL)	3,14 5,16 (106,11%)	3,28 5,46 (106,78%)	95,90	87,16; 105,50
ASC _i (ng.h/mL)	4,16 6,12 (94,05%)	4,14 6,32 (95,74%)	100,53	91,54; 110,41
C _{max} (ng/mL)	1,63 2,53 (104,47%)	1,78 2,72 (97,03%)	91,45	79,42; 105,31
T _{max} [€] (h)	1,31 (51,54%)	1,12 (42,42%)		
T _{1/2} [€] (h)	2,88 (99,98%)	2,27 (68,90%)		

* Loratadine, comprimé dosé à 10 mg, fabriqué par Mylan Pharmaceutical ULC

**Claritin, comprimé dosé à 10 mg, fabriqué par Schering Canada Inc.

€ Exprimé en tant que moyenne arithmétique (% CV).

Intervalle de confiance à 90 %.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Propriétés pharmacologiques chez l'animal

La loratadine administrée par voie orale est un antihistaminique efficace chez les souris et les cobayes. La DP₅₀* par voie orale pour prévenir la mortalité provoquée par l'histamine chez les cobayes est de 0,19 mg/kg pour la loratadine, comparativement à 0,009 mg/kg pour l'azatadine, l'antihistaminique qui lui est le plus apparenté à la loratadine parmi ceux qui sont offerts sur le marché, et à 0,15 mg/kg pour la chlorphéniramine. En ce qui concerne la durée

de l'action antihistaminique, la loratadine à deux fois sa DP_{50} antihistaminique (0,5 mg/kg) agit plus longtemps (durée d'action : de 18 à 24 heures) qu'une dose d'azatadine d'efficacité équivalente (durée d'action : de 8 à 12 heures). Pour prévenir l'œdème histaminique de la patte chez la souris, la DP_{50} de la loratadine administrée par voie orale se situe à 1,3 mg/kg, par rapport à 0,068 mg/kg pour l'azatadine et à 9,6 mg/kg pour la chlorphéniramine. D'après ces deux techniques de détermination de l'activité antihistaminique, la loratadine est au moins aussi active que la chlorphéniramine, mais moins active que l'azatadine. La loratadine a également fait preuve de propriétés antihistaminiques dans les essais *in vitro* contre la contraction de l'iléum de cobayes sous l'effet de l'histamine. Dans cette épreuve, la loratadine (pA_2^{**} : 7,3) s'est révélée moins puissante que l'azatadine (pA_2 : 9,1) ou que la chlorphéniramine (pA_2 : 9,6).

Comme il n'existe aucune épreuve de laboratoire permettant, à elle seule, de prévoir les effets sédatifs des antihistaminiques, on a eu recours à de multiples méthodes pour évaluer, à l'aide de plusieurs antihistaminiques classiques, l'activité de la loratadine sur le SNC.

* Dose assurant une protection chez 50 % des animaux testés

** pA_2 = logarithme négatif de la concentration de l'antagoniste

Contrairement aux agents classiques, la loratadine administrée par voie orale a exercé soit une faible action, soit aucune, sur le SNC chez la souris, le rat, le chien et le singe. Les observations notées à ce chapitre comprennent : l'absence d'atténuation des contorsions provoquées par l'acide acétique et des convulsions provoquées par des électrochocs chez des souris, à des doses atteignant 320 mg/kg; aucun effet manifeste comportemental, sur le système nerveux ou autonome, après l'administration de doses allant de 10 à 300 mg/kg chez la souris ou le rat, de 15 à 30 mg/kg chez le chien et de 30 à 60 mg/kg chez le singe.

Des études *ex vivo* ont indiqué que la loratadine ne pénétrait pas facilement dans le SNC. La loratadine a fait preuve d'une plus grande affinité pour les récepteurs H1 périphériques (K_i † : 35 nmol) que pour les récepteurs H1 centraux (K_i : 118 nmol), cette affinité ayant été déterminée selon l'inhibition de la fixation de la mépyramine tritiée aux récepteurs membranaires du cortex cérébral et des poumons de cobayes. La loratadine n'a pas non plus eu d'effet sur la fixation de la mépyramine tritiée aux récepteurs cérébraux de la souris, après l'administration d'une dose de 2,6 mg/kg par voie orale (deux fois la DE_{50} antihistaminique chez cette espèce). Dans des études visant à déterminer le degré d'inhibition de la fixation du $WB4101$ - 3H , un ligand des récepteurs alpha-1, la loratadine s'est révélée le plus faible inhibiteur (CI_{50} de 13 à 64 μ mol) parmi plusieurs antihistaminiques classiques étudiés.

La substance a moins d'affinité pour les récepteurs centraux que pour les récepteurs périphériques et elle ne pénètre pas facilement dans les tissus cérébraux.

† K_i = constante de dissociation du complexe enzyme-inhibiteur

En ce qui a trait aux autres propriétés pharmacologiques qui ont été étudiées, la loratadine n'exerce pas, *in vitro*, d'activité importante sur les récepteurs H2, à des concentrations atteignant 5×10^{-6} mmol, et elle ne semble pas inhiber la captation de norépinéphrine, comme on peut en juger par l'absence d'effet sur la ptose provoquée par la tétrabénazine chez des

souris, à des doses de 160 à 320 mg/kg administrées par voie orale. Dans les essais *in vivo*, la loratadine administrée par voie orale n'a pas, non plus fait preuve d'activité anticholinergique, mesurée par l'absence de mydriase à des doses allant jusqu'à 200 mg/kg chez la souris ou le rat, jusqu'à 60 mg/kg chez le chien et jusqu'à 90 mg/kg chez le singe. De plus, des doses de 320 mg/kg de loratadine administrée par voie orale à des souris n'ont pas empêché la mort provoquée par la physostigmine, qui constitue une autre mesure de l'activité anticholinergique.

La loratadine n'a pas démontré d'effet sur la tension artérielle ni sur les tracés électrocardiographiques des chiens conscients, après l'administration orale de 1, de 2,5 ou de 10 mg/kg. À la dose de 10 mg/kg, la loratadine a nettement accéléré le rythme cardiaque. Elle ne l'a toutefois pas accéléré de façon significative chez des singes à la dose de 2,5 mg/kg, soit environ 12 fois la dose quotidienne maximale qui est prévue en médecine humaine. Chez le cobaye, la loratadine n'a pas non plus accéléré la contraction d'oreillettes isolées, ce qui suggère qu'elle n'influe pas directement sur l'activité du centre d'automatisme cardiaque.

Les études effectuées chez la souris sur les interactions médicamenteuses indiquent qu'à la dose de 80 mg/kg (environ 50 fois sa DE50 pour neutraliser l'œdème histaminique de la patte), la loratadine potentialise les effets anticonvulsivants du diazépam.

À la dose élevée de 320 mg/kg, la loratadine a potentialisé le pouvoir de l'éthanol et de l'hexobarbital de provoquer, à hautes doses, la perte des réflexes de redressement. Aucune interaction n'a été observée entre la loratadine et le propranolol, l' α -méthyldopa, la cimétidine, la pseudoéphédrine ou la d-amphétamine. Les interactions notées avec la terféndine ont été presque identiques.

Pharmacocinétique et métabolisme : On a étudié, chez le rat, le lapin et le singe cynomolgus, l'absorption, la distribution tissulaire, le métabolisme et l'excrétion (ADME) de la loratadine marquée au carbone 14 ou au tritium, ou aux deux, après administration par voie orale et par voie intraveineuse. On a aussi étudié l'excrétion dans la bile, la circulation entéro-hépatique et le passage dans le placenta chez le rat, ainsi que l'induction enzymatique dans des microsomes hépatiques de rats. Enfin, l'élimination pharmacocinétique et métabolique de la loratadine marquée au tritium et au carbone 14 a aussi fait l'objet d'étude chez des volontaires normaux en santé, après l'administration de doses uniques et multiples par voie orale.

L'absorption de loratadine est bonne chez toutes les espèces étudiées et elle est presque entièrement biotransformée. Le métabolisme se produit dans une large mesure au premier passage hépatique. C'est chez le rat que le délai nécessaire pour atteindre la concentration plasmatique maximale a été le plus court (0,5 heure) et chez le singe qu'il a été le plus long (3,3 heures), tandis que le T_{max} s'est situé à 1,1 heure chez les volontaires normaux.

La demi-vie plasmatique de la loratadine varie d'une espèce à l'autre; c'est chez le rat que la demi-vie est la plus courte (14,0 heures) et chez les humains qu'elle est la plus longue. La demi-vie du principal métabolite n'a pas pu être déterminée chez les espèces animales. Les paramètres pharmacocinétiques de la loratadine et de son principal métabolite sont semblables chez les volontaires adultes en santé et chez les volontaires âgés en santé. La loratadine a atteint l'état d'équilibre après la cinquième dose journalière de 40 mg.

Chez le rat, a qui on a administré de la loratadine marquée au carbone 14, la loratadine et ses métabolites sont largement distribués dans tous les tissus examinés. Les concentrations de radioactivité les plus élevées ont été trouvées dans les poumons, le foie, les reins, les glandes surrénales, l'hypophyse et la rate. Les concentrations les plus faibles se retrouvent dans le cerveau. La radioactivité a diminué avec le temps dans tous les tissus et le médicament ne s'y est pas accumulé à la suite de l'administration de doses multiples.

Après l'administration du médicament aux animaux, la loratadine et ses métabolites sont excrétés dans l'urine (en grande partie pendant les 24 premières heures) et dans les fèces. Chez les animaux, une plus grande proportion de la dose de loratadine est excrétée dans les fèces que dans l'urine.

Chez les humains, environ 40 % de la dose est excrétée dans l'urine et 42 % dans les fèces, au cours d'une période de 10 jours. Environ 27 % de la dose se trouve éliminée dans l'urine pendant les 24 premières heures.

Chez le rat, la loratadine et ses métabolites subissent une circulation entéro-hépatique. La radioactivité se trouve éliminée dans le tube digestif par voie biliaire (en grande proportion) et par passage direct (en plus faible proportion) à travers la muqueuse gastro-intestinale.

Chez les rates gestantes, la loratadine marquée au carbone 14 traverse la barrière placentaire tant à la fin de la formation embryonnaire (14^e jour de gestation) qu'à l'approche du terme (20^e jour de gestation). Au 20^e jour, la distribution dans les tissus des fœtus est semblable à celle observée chez les femelles gestantes; les concentrations de radioactivité mesurées dans les tissus fœtaux sont toutefois nettement inférieures aux concentrations dans les tissus maternels correspondants. La radioactivité disparaît progressivement des tissus fœtaux et maternels, sans accumulation dans les tissus fœtaux.

Le sort métabolique de la loratadine est similaire dans le plasma fœtal et maternel.

Les études d'induction enzymatique à fortes doses, chez le rat, indiquent que la loratadine n'est qu'un faible inducteur des systèmes enzymatiques de métabolisation hépatique des médicaments. Les résultats des études sur la fixation aux protéines plasmatiques humaines et animales font ressortir que la loratadine s'y fixe dans une proportion élevée (de 97 à 99 % chez l'humain, de 98 à 99 % chez le rat et de 96 à 99 % chez le singe) et que son métabolite actif s'y fixe dans une moindre proportion (de 73 à 76 % chez l'humain, de 70 à 71 % chez le rat et le singe).

Propriétés pharmacologiques chez l'humain :

Suppression des papules ortiées provoquées par l'histamine : L'activité antihistaminique de la loratadine de même que la relation entre la dose et la réaction obtenue ont été évaluées lors de trois études cliniques de pharmacologie utilisant la méthode d'élimination des papules provoquées par des tests à l'histamine chez des volontaires mâles en santé.

Au cours de deux études à répartition aléatoire à simple insu, on a évalué les effets de la loratadine, à des doses orales uniques variant de 10 à 160 mg, pour prévenir la formation des papules. À ces doses, la loratadine a fait preuve d'un court délai d'action, les effets inhibiteurs

sur l'apparition des papules étant obtenus en l'espace de deux heures. Toutes les doses se sont révélées nettement plus efficaces que le placebo pour empêcher la formation des papules ortiées provoquées par les tests à l'histamine ($p < 0,05$); le degré d'inhibition était fonction de la dose.

Lors d'une troisième étude à répartition aléatoire à double insu, les effets inhibiteurs de la loratadine sur les papules provoquées par les tests à l'histamine ont été évalués à des doses orales biquotidiennes variant de 10 à 40 mg pendant 28 jours. La suppression des papules a été notée deux heures après la première dose et, au bout de la quatrième heure, les quatre traitements actifs (loratadine 10mg, 20mg et 40mg ainsi que chlorpheniramine 12mg) avaient tous entraîné une suppression plus marquée des papules que celle obtenue par placebo ($p < 0,05$); cet effet est demeuré constant durant la période d'étude de 28 jours.

La loratadine et l'alcool :

Des tests spéciaux ont été conçus pour évaluer les effets de la loratadine seule ou en association avec de l'alcool sur les capacités de conduire un véhicule et sur les aptitudes psychomotrices. Dans une étude à double insu, la capacité de concentration de volontaires adultes mâles en santé, capacité mesurée par les réactions de choix multiples et les tests de coordination perceptivo-motrice, n'a pas été affaiblie par 40 mg de loratadine prise seule ou avec 0,75 g/kg d'alcool. Dans une autre étude à double insu sur la capacité de conduire un véhicule, les doses de 10 mg, de 20 mg de loratadine, de même que le placebo, n'ont pas eu d'effet sur la capacité de conduire, tandis qu'une dose de 10 mg de triprolidine a considérablement altéré cette capacité. En outre, après ingestion de quantités d'alcool correspondant à 1,07 g/kg de poids maigre, un deuxième test a démontré que les effets de l'alcool sur la capacité de conduire un véhicule n'étaient pas potentialisés par la loratadine.

La loratadine et les femmes allaitantes :

La loratadine et son métabolite actif se trouvent excrétés dans le lait des femmes qui allaitent; les concentrations dans le lait sont analogues aux concentrations plasmatiques. En l'espace de 48 heures après l'administration de la dose, seulement 0,029 % de la dose de loratadine se trouve éliminée dans le lait sous forme de loratadine non métabolisée et de descarboéthoxyloratadine, son métabolite actif.

MICROBIOLOGIE

Sans objet

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

On estime que les DL_{50s} de la loratadine administrée par voie orale sont supérieures à 5 000 mg/kg pour les deux espèces. Chez la souris, on a calculé que la DL_{50} de la loratadine

administrée par voie intrapéritonéale était de 1 601 mg/kg pour les mâles et de 1 458 mg/kg pour les femelles. Chez le rat, elle est de 5 134 mg/kg pour les mâles et de 2 908 mg/kg pour les femelles. Des doses croissantes uniques allant jusqu'à 1 280 mg/kg ont été relativement bien tolérées chez le singe; à cette dose élevée, des vomissements ont empêché la détermination des doses létales dans les études de toxicité aiguë.

Table 5				
Tableau 8 : Toxicité aiguë provoquée par la loratadine administrée par voie orale chez des jeunes animaux				
Espèces	Sexe	DL ₅₀ * (mg/kg)	Dose maximale asymptomatique (mg/kg)	Dose maximale non létale (mg/kg)
Rats	M	de 125 à 200 ^a	< 125	125
[âgés de 7 jours]	F	191	< 125	125 ^b
		[de 138 à 242]		
Rats	M	5734	1580	2000
[âgés de 30 jours]		[4020 ^c 10,000]		
	F	5500	< 1580	1580 ^c
		[4114 ^c 10,000]		
Singes	M et F	---	100	>200
[âgés de 7 à 15 mois]				

* limites de confiance à 95 %

^a La DL₅₀ n'a pu être calculée en raison de la répartition des données.

^b Cette dose a provoqué la mort de 1 raton sur 10, mais aucun signe de toxicité n'a été observé; cela porte à croire que la mort n'était peut-être pas liée à la substance à l'essai.

^c Bien que 1 rat sur 10 soit mort à la suite de l'administration de cette dose, on n'a constaté aucun décès à la dose de 2 000 mg/kg.

Les résultats des études sur la loratadine administrée aux animaux adultes laissent croire qu'il n'existe aucune différence majeure entre les cas de toxicité aiguë chez les rats adultes et les rats ou les jeunes singes. En effet, des études portant sur l'administration de doses répétées à des rats pendant un mois et à des jeunes singes pendant trois mois indiquent que la loratadine est bien tolérée lorsqu'elle est administrée en suspension à des doses allant jusqu'à 25 mg/kg à des rats et jusqu'à 24 mg/kg à des singes.

Les concentrations plasmatiques de loratadine chez les singes indiquaient que l'absorption de la loratadine était liée à la dose, sans aucune tendance à l'accumulation au cours des trois mois du traitement.

Études de toxicité à moyen terme

Tableau 6			
Études à doses répétées			
Espèce, type et nombre	Durée de l'étude	Posologie de loratadine en mg/kg (1 fois par jour)	Méthode et véhicule utilisé
Rats, 10/sexe/groupe	2 semaines	15, 60, 240	Gavage, sol. aqueuse de méthylcellulose à 0,25 %
Rats, 15 ou 20/groupe	3 mois	8, 32, 128	Gavage, sol. aqueuse de méthylcellulose à 0,4 %
Rats, 15/sex/group	6 mois	4, 16, 72	Dans la nourriture
Singes, 4 ou 6/sexe/groupe	3 mois	8, 24, 72	Gavage, sol. aqueuse de méthylcellulose à 0,4 %
Singes, 6/sexe/groupe	3 mois	0,4; 1,2; 2,4	Gavage, sol. aqueuse de méthylcellulose à 0,4 %
Singes, 4/sexe/groupe	6 mois	4, 16, 72	Gavage, sol. aqueuse de méthylcellulose à 0,4 %

On a utilisé des rats de type Charles River CD ou des singes cynomolgus. Tous les groupes comportaient des témoins semblables qui n'ont reçu que le véhicule ou de la nourriture, sans médicament.

Les rats ont été plus sensibles que les singes, et les femelles, plus que les mâles aux effets de la loratadine. Des effets anticholinergiques, mis en évidence par une diminution de l'excrétion fécale ou par une mydriase, ou les deux, ont été observés chez les deux espèces. Dans les études de toxicité à long terme, les effets anticholinergiques se sont manifestés, chez le rat, à la dose quotidienne de 128 mg/kg ou plus; chez le singe, de tels effets ont été observés à la dose quotidienne de 16 mg/kg. On a aussi constaté de la phospholipidose, dont la fréquence et la gravité étaient proportionnelles à la dose et plus marquées chez le rat. Des signes minimes de phospholipidose ont été observés, chez le rat, à la dose journalière de 8 mg/kg; chez le singe, ils se sont manifestés à la dose journalière de 4 mg/kg ou plus. Cette phospholipidose n'a pas perturbé la fonction cellulaire; elle a semblé diminuer avec le temps et être réversible. Aucun signe de phospholipidose n'a été observé chez les humains à la suite d'un traitement à 40 mg/kg pendant trois mois. La phospholipidose a été signalée chez les animaux avec d'autres substances actuellement en usage thérapeutique (par exemple l'imipramine et la

chlorphentermine) qui sont amphiphiles comme la loratadine. Chez le singe, une prolongation de l'intervalle Q-T a été observée à 200 fois la dose clinique proposée. Avec les antihistaminiques, on observe fréquemment un effet stabilisant de membrane, qui ne s'accompagne pas d'effets cliniques significatifs.

Études de toxicité à long terme

Au cours d'études de toxicité à long terme chez la souris, le rat et le singe, on a observé des modifications des organes reproducteurs des rats mâles. Ces modifications consistaient en une diminution du poids de la prostate et des testicules, et se sont révélées sans conséquence, après une période de récupération de 28 jours. Des changements similaires ont été signalés chez des rats mâles à la suite de l'administration de composés tels que l'antazoline, la dexchlorphéniramine, la méclizine, la phenbenzamine et la pyribenzamine.

Tableau 7					
Études de toxicité à long terme					
Espèces	Durée	Loratadine Posologie en mg/kg/jour			Méthode et véhicule utilisé
Rat	12 mois	0,2	0,5	1,0	Diète orale
	12 mois	2	8	32	Diète orale
	24 mois	4	10	25	Diète orale
Souris	18 mois	4	12	40	Diète orale
Singe	17 mois	4	12	40	Sol. de méthylcellulose à 0,4 %; intubation oesophagienne

Études de mutagénicité

La loratadine a été soumise à cinq épreuves distinctes visant à déceler les principaux types de génotoxicité : test d'Ames, épreuves sur lymphome de souris, sur ovaire de hamster chinois, sur lymphocytes humains et sur micronucleus de souris. La seule activité provoquée par la loratadine a été observée à la phase de non-activation de l'épreuve sur le lymphome de souris. Cette activité n'était pas liée à la dose.

Études sur la reproduction

La loratadine s'est révélée non tératogène chez le rat et le lapin. Chez le rat, on a observé une diminution de la fertilité à la dose la plus élevée étudiée, c'est-à-dire à environ 320 fois la dose clinique proposée. Des accouplements ultérieurs, dans cette partie des études de reproduction, ont permis de constater que cet effet rétrocedait facilement. Les autres paramètres de la gestation (taux de gestations, taille de la portée, nombre d'implantations, corps jaune) n'ont pas été altérés à des doses d'environ 40 à 120 fois la dose clinique prévue. Au-dessus de ces

doses, les effets sur ces paramètres étaient généralement liés à l'activité pharmacodynamique de la loratadine et ils avaient déjà été signalés avec d'autres antihistaminiques.

BIBLIOGRAPHIE

1. BARNETT, A., L. C. Lorio, W. Kreutner, S. Tozzi, H. S. Ahn et A. Gulbenkian. « Evaluation of the CNS Properties of SCH-29851, A Potential Non-Sedating Antihistamine », *Agents and Actions*, vol. 14, 1984, p. 590-597.
2. Données de Schering-Plough Canada inc., Kirkland (Québec).
3. HILBERT, J., E. Radwanski, R. Weglein, G. Perentesis, S. Symchowicz et N. Zampaglione. « Pharmacokinetics and Dose Proportionality of Loratadine », *J Clin Pharmacol*, vol. 27, no 9, 1987, p. 694-698.
4. DOCKHORN, R. J., A. Bergner, J. T. Connell, C. J. Falliers, S. V. Grabiec, J. M. Weiler et M. K. Shellenberger. « Safety and Efficacy of Loratadine (SCH 29851): A New Non-Sedating Antihistamine in Seasonal Allergic Rhinitis », *Annals of Allergy*, vol. 58, 1987, p. 407-411.
5. KREUTNER, W., R. W. Chapman, A. Gulbenkian et M. I. Siegel. « Antiallergic Activity of Loratadine, a Non-Sedating Antihistamine », *Allergy*, vol. 42, 1987, p. 57-63.
6. ROTH, T., T. Roehrs, G. Koshorek, J. Sicklesteel et F. Zorick. « Sedative Effects of Antihistamines », *J Allergy Clin Immunol*, vol. 80, 1987, p. 94-98.
7. HORAK, F., G. Bruttman, P. Pedrali, B. Weeke, L. Frolund, H. H. Wolff et E. Christophers. « A Multicentric Study of Loratadine, Terfenadine and Placebo in Patients with Seasonal Allergic Rhinitis », *Arzneimittelforschung/Drug Res*, vol. 38, no 1, 1988, p. 124-128.
8. ROMAN, I. J., N. Kassem, R. P. Gural et J. Herron. « Suppression of Histamine-Induced Wheal Response by Loratadine (SCH 29851) Over 28 Days in Man », *Annals of Allergy*, vol. 57, 1986, p. 253-256.
9. HASSAN, A. B., M. M. Ayoub, R. E. M. Doghaim, H. I. Youssef et M. A. Eid. « Studies on the Effect of Some Antihistamines on the Reproductive Organs of Male Rats », *Vet Med J*, vol. 31, 1983, p. 277-286.
10. ERCOLI, N., R. J. Schachter, W. C. Hueper et M. N. Lewis. « The Toxicologic and Antihistaminic Properties of N,N'-dimethyl-N'-phenyl-N'-(2-thienylmethyl) ethylenediamine hydrochloride (diatrin) », *J Pharmacol Exp Ther*, vol. 93, 1948, p. 210-222.
11. MOSER, L. et coll. « The Influence of SCH 29851 on Psychophysical Performance in Combination with Alcohol », Schering-Plough Research Institute, Kenilworth, New Jersey, 1985 (185-212).

12. RIEDEL, W. J. et coll. « The Effects of Loratadine Alone and in Combination with Alcohol on Actual Driving Performance », Institute for Drugs, Safety and Behavior, Université de Limbourg, Pays-Bas, août 1987.
13. Monographie de produit Claritin[®]. Schering-Plough Canada Inc., le 12 Octobre 2012. Numéro de contrôle: 157463 et 157464

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

LORATADINE

Comprimés de loratadine, USP, dosés à 10 mg

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la « monographie de produit » publiée par suite de l'homologation de LORATADINE pour la vente au Canada, et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de LORATADINE. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

À PROPOS DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

Les comprimés Loratadine ordinaires et les comprimés ultra-fondants Loratadine procurent :

- un soulagement rapide des symptômes d'allergie, y compris les éternuements, l'écoulement nasal et les démangeaisons nasales, ainsi que le picotement et la rougeur des yeux et le larmolement, causés par une exposition aux allergènes saisonniers (pollen des arbres, des graminées et de l'herbe à poux) ainsi qu'aux allergènes apériodiques (présents à longueur d'année) (acariens de la poussière, pellicules d'animaux et
- un soulagement rapide des troubles de la peau causés par les allergies, comme les démangeaisons et l'urticaire.

Les effets de ce médicament :

Loratadine renferme un antihistaminique à action prolongée qui bloque les effets de l'histamine et soulage les symptômes d'allergie. L'histamine est une substance chimique libérée par le système immunitaire

- le mécanisme de défense du corps contre les agressions de l'extérieur
- lorsque votre organisme est exposé à des substances auxquelles vous êtes allergique (allergènes).

La majorité des patients ressentent un soulagement des symptômes d'allergie dans les 2 heures suivant la prise du médicament.

Le soulagement des symptômes persiste pendant 24 heures.

Loratadine ne cause pas de somnolence. Elle soulage vos symptômes d'allergie tout en vous permettant de demeurer alerte et concentré.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Vous ne devriez pas utiliser Loratadine dans les circonstances suivantes :

- si vous êtes allergique à la loratadine ou à l'un des autres ingrédients de ces produits (voir Les ingrédients non médicinaux importants);
- si vous êtes enceinte ou que vous allaitez.

L'ingrédient médicinal est :

La loratadine

Les ingrédients non médicinaux importants sont :

Comprimés ordinaires : amidon de maïs, lactose et stéarate de magnésium

La présentation :

Comprimés dosés à 10 mg

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

- Si vous avez une grave maladie du foie, prenez seulement 5 mg une fois par jour ou 10 mg tous les deux jours.

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser Loratadine si :

- vous avez une grave maladie du foie.

Cessez de prendre Loratadine 48 heures avant de subir des tests d'allergies sur la peau (épreuves de sensibilité).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Loratadine peut interagir avec des médicaments connus pour leur effet inhibiteur du métabolisme par le foie.

Si vous prenez des médicaments, il est important de consulter votre médecin ou votre pharmacien avant d'utiliser Loratadine.

Aucune interaction n'a été établie entre l'alcool et Loratadine.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle :

Comprimés Loratadine ordinaires : Adultes et adolescents (de 12 ans et plus) : Un comprimé par jour, avec de l'eau.

Les adultes et adolescents (12 ans) peuvent prendre ce médicament pendant 6 mois au maximum.

LORATADINE ne doit pas être administré aux enfants entre 6 et 12 ans, (poids inférieur ou égal à 30 kg).

Surdose :

Communiquez le plus rapidement possible avec un centre antipoison, votre médecin ou votre pharmacien.

En case de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, l'urgence d'un centre hospitalier ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous oubliez de prendre votre dose à l'heure habituelle, ne vous inquiétez pas; prenez-la dès que vous aurez constaté votre oubli. Ne prenez pas plus d'une dose par période de 24 heures.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

En plus de leurs effets bénéfiques, Loratadine peuvent avoir des effets indésirables.

Des effets secondaires légers pourraient survenir; dont de la fatigue, des maux de tête, de la sécheresse de la bouche, de la sédation, des problèmes d'estomac et de digestion comme la gastrite (inflammation de l'estomac) et la nausée.

Certains effets secondaires se produisent plus rarement; dont l'augmentation de l'appétit, la toux et les étourdissements. Dans de rares cas, vous pourriez faire une réaction allergique au médicament, qui se manifeste par une éruption cutanée ou de la difficulté à respirer. De plus, on observe (rarement) une perte de cheveux, un mauvais fonctionnement du foie, des battements de cœur anormalement rapides ou des palpitations. Quoique très rarement, des convulsions et des crises d'épilepsie peuvent survenir.

Les effets secondaires peu fréquents qu'on observe chez les enfants comprennent la nervosité et les et nerveux tics et les effets indésirables impliquant l'estomac ou les intestins.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et sollicitez sans tarder des soins d'urgence
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Fréquent	Troubles d'estomac, p. ex., gastrite (inflammation de l'estomac)		√
Peu fréquent	Réaction allergique (éruption cutanée, difficulté à respirer)		√
Peu fréquent	Battements de cœur rapides ou palpitations		√
	Mauvais Fonctionnement du foie		√

Cette liste d'effets indésirables n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise de loratadine, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT LE CONSERVER

Comprimés ordinaires : Entre 15 et 30°C. Utilisez dès que l'alvéole est brisée. Protéger de l'humidité excessive. Gardez hors de la portée des enfants.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et sollicitez sans tarder des soins d'urgence
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	

**DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES
SOUÇONNÉS**

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- En ligne à www.santecanada.gc.ca/medeffet
- Par téléphone, sans frais, au 1-866-234-2345
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir :
 - par télécopieur, sans frais 1-866-678-6789, ou
 - par la poste à :
 - Programme Canada Vigilance
 - Santé Canada
 - Indice postal 0701E
 - Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Des étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices relatives à la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada à :

www.santecanada.gc.ca/medeffet

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

**POUR DE PLUS AMPLES
RENSEIGNEMENTS**

On peut se procurer ce document à www.mylan.ca. On peut obtenir la monographie de produit, rédigée pour les professionnels de la santé, en communiquant avec le promoteur, Mylan Pharmaceuticals ULC au :

1-800-575-1379

Ce dépliant a été préparé par Mylan Pharmaceuticals ULC, Etobicoke, Ontario, M8Z 2S6.

Dernière révision : Le 23 avril 2013



Mylan Pharmaceuticals ULC
Etobicoke, ON M8Z 2S6
1-800-575-1379
www.mylan.ca