

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

DESLORATADINE CONTRÔLE DES ALLERGIES

Comprimés de desloratadine

5 mg

Antagoniste des récepteurs H₁ de l'histamine

DOMINION PHARMACAL
6111 avenue Royalmount, Bureau 100
Montréal, Québec
H4P 2T4

Date de préparation:
10 juillet 2017

Numéro de contrôle de la présentation: 206132

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	5
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	7
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	8
SURDOSAGE.....	8
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	8
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	11
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	12
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	12
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	13
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	13
ESSAIS CLINIQUES	15
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	23
MICROBIOLOGIE.....	29
TOXICOLOGIE	29
RÉFÉRENCES	34
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	38

DESLORATADINE CONTRÔLE DES ALLERGIES

Comprimés de desloratadine

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicinaux
orale	Comprimé à 5 mg	Amidon prégélifié, cellulose microcristalline, dioxyde de titane, hypromellose, FD&C bleu n°2 sur substrat d'aluminium, lactose, oxyde de magnésium, polyéthylène glycol et stéarate de zinc.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Les comprimés DESLORATADINE CONTRÔLE DES ALLERGIES (desloratadine) sont indiqués pour :

- le soulagement multi-symptôme rapide et durant 24 heures des manifestations nasales et non nasales de la rhinite allergique, tels les éternuements, l'écoulement nasal, les démangeaisons, l'enchifrènement, la congestion, le prurit du palais et/ou des oreilles et/ou de la gorge et/ou des yeux, la toux allergique de même que le larmolement et la rougeur des yeux.
- le soulagement rapide des symptômes associés à l'urticaire chronique idiopathique, comme le prurit et les éruptions urticariennes.

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 du produit.*

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions sérieuses

En présence d'insuffisance hépatique ou rénale grave, il importe d'employer ce médicament avec prudence.

Fonction hépatique/biliaire/pancréatique

On a procédé à une étude de la pharmacocinétique d'une dose unique (7,5 mg) chez des sujets présentant une insuffisance hépatique légère à grave (n = 4/groupe). Les résultats ont montré que l'ASC et la C_{max} étaient multipliées par un facteur pouvant aller jusqu'à 2,4 chez cette population par rapport aux sujets sains (n = 8). Cependant, on ne considère pas que ces hausses revêtent une importance clinique.

Des sujets présentant une fonction hépatique normale (n = 9) ou une insuffisance hépatique modérée (n = 11) ont reçu de la desloratadine à raison de 5 mg pendant 10 jours. Chez ceux dont la fonction hépatique était altérée, l'exposition à la desloratadine (ASC) pouvait être 3 fois plus élevée que chez les sujets sains, mais on ne considère pas que ces observations revêtent une importance clinique.

Par conséquent, il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose en cas de dysfonctionnement hépatique (voir PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉ / Pharmacocinétique chez l'humain / Dysfonctionnement hépatique).

Fonction rénale

On a procédé à une étude de la pharmacocinétique d'une dose unique (7,5 mg) chez des sujets (n = 25) présentant divers degrés d'insuffisance rénale (légère, modérée, grave ou nécessitant une hémodialyse). On a noté une augmentation de l'ASC moyenne de la desloratadine (multipliée par un facteur de 1,7 à 2,5) et des fluctuations minimales de la concentration de 3-hydroxydesloratadine. Cependant, on ne considère pas que ces résultats revêtent une importance clinique (voir PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE / Pharmacocinétique chez l'humain / Dysfonctionnement rénal).

En présence d'insuffisance rénale grave, il importe d'employer DESLORATADINE CONTRÔLE DES ALLERGIES avec prudence.

Appareil respiratoire

Personnes asthmatiques : Les comprimés de desloratadine ont été administrés en toute sûreté à des patients atteints d'asthme léger ou modéré (voir ESSAIS CLINIQUES / Efficacité dans le traitement de la rhinite allergique saisonnière : patients atteints de rhinite allergique saisonnière et d'asthme concomitant d'intensité légère à modérée).

Les comprimés de desloratadine n'ont pas exacerbé les symptômes d'asthme (voir PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE / Pharmacocinétique chez l'humain / Personnes asthmatiques).

Populations particulières

Femmes enceintes : Comme on ne dispose d'aucune donnée clinique sur l'exposition à la desloratadine durant la grossesse, on n'a pas établi l'innocuité de la desloratadine chez les femmes enceintes. L'emploi de DESLORATADINE CONTRÔLE DES ALLERGIES chez les femmes enceintes est donc déconseillé.

Chez le rat, on n'a pas observé d'effet néfaste général sur la fertilité à la suite d'une exposition à la desloratadine équivalant à 34 fois l'exposition produite par l'administration de la dose thérapeutique recommandée chez l'humain. Par ailleurs, les études chez l'animal n'ont fait ressortir aucun effet tératogène ou mutagène de la desloratadine (voir TOXICOLOGIE).

Femmes qui allaitent : La desloratadine passe dans le lait maternel. Par conséquent, l'allaitement est déconseillé aux femmes qui prennent DESLORATADINE CONTRÔLE DES ALLERGIES.

Enfants (comprimés < 12 ans) : On n'a pas établi l'innocuité ni l'efficacité des comprimés de desloratadine chez les enfants de moins de 12 ans.

Personnes âgées (> 65 ans) : Dans le cadre d'une étude ayant porté sur l'administration des comprimés de desloratadine à raison de doses répétées de 5 mg, l'ASC et la C_{max} obtenues chez les sujets de plus de 65 ans ($n = 17$) étaient de 20 % supérieures à celles des sujets jeunes, tandis que la demi-vie d'élimination plasmatique était prolongée de 30 %. On ne considère pas, cependant, que ces variations revêtent une importance clinique, de sorte qu'il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose chez les patients de ce groupe d'âge (voir PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE / Pharmacocinétique chez l'humain / Personnes âgées).

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

On n'a observé aucune réaction défavorable significative sur le plan clinique - de nature cardiovasculaire, notamment - ayant un lien de causalité avec les comprimés de desloratadine dans le cadre des essais cliniques.

De très rares cas de réactions d'hypersensibilité, y compris d'anaphylaxie et d'éruptions cutanées, ont été signalés depuis que la desloratadine est commercialisée. On a aussi rapporté, quoique très rarement, des cas de tachycardie, de palpitations, d'hyperactivité psychomotrice, de convulsions, d'élévation des taux d'enzymes hépatiques, d'hépatite et d'augmentation de la bilirubinémie.

Effets indésirables du médicament observés 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 se révèlent utiles pour la détermination des manifestations indésirables liées aux médicaments et pour l'estimation du taux.

Les pourcentages fournis ci-après pour rendre compte de la fréquence des effets indésirables que l'on a pu raisonnablement imputer aux comprimés de desloratadine correspondent à la différence observée à ce chapitre entre un groupe de 1 866 patients traités par une dose de 5 mg de desloratadine et un autre de 1 857 sujets qui ont reçu un placebo dans le cadre d'essais cliniques ayant porté sur l'administration de doses répétées de ce médicament pour le traitement de la rhinite allergique saisonnière, de la rhinite allergique aperiodique et de l'urticaire chronique idiopathique. Durant tous les essais cliniques ayant porté sur les comprimés de desloratadine dans le traitement de la rhinite allergique et de l'UCI, la nature et la fréquence des effets indésirables rapportés étaient comparables à celles observées dans le groupe placebo.

Ainsi, la fréquence des effets indésirables rapportés chez les patients traités par les comprimés de desloratadine à la dose recommandée de 5 mg/jour était supérieure de 3 % seulement à celle obtenue chez les sujets ayant reçu le placebo. La fréquence de la somnolence chez les patients traités par les comprimés de desloratadine n'a pas été supérieure à celle notée chez les sujets ayant pris un placebo, tandis que celle des céphalées a été de 0,6 % plus élevée. Les réactions défavorables ayant un lien avec le traitement et qui sont survenues à une fréquence de 1 % et plus chez les patients traités au cours des essais cliniques portant sur l'administration des comprimés de desloratadine à raison de doses répétées de 5 mg sont présentées dans le Tableau 1.

Tableau 1: Réactions défavorables ayant un lien avec le traitement survenues à une fréquence ≥ 2 % au cours des essais cliniques portant sur des patients atteints de rhinite allergique ou d'urticaire chronique idiopathique traités par desloratadine à raison de doses répétées de 5 mg.

	Nombre ^a (%) de sujets	
	Desloratadine	
	5,0 mg (n = 1 866)	Placebo (n = 1 857)
N ^{brc} de patients (%) ayant subi une réaction défavorable ^b	281 (15,1)	232 (12,5)
Troubles du système nerveux autonome	51 (2,7)	36 (1,9)
Sécheresse de la bouche	49 (2,6)	34 (1,8)
Fatigue	33 (1,8)	12(0,6)
Réactions générales	124 (6,6)	88 (4,7)
Céphalées	84 (4,5)	72 (3,9)
Troubles psychiques	53 (2,8)	48 (2,6)
Somnolence	36 (1,9)	35(1,9)

^a Nombre de sujet ayant signalé une réaction défavorable à une reprise au moins au cours de l'essai. Certains sujets peuvent avoir rapporté plus d'une réaction défavorable.

^b. Ayant un lien de causalité possible ou probable avec le traitement, de l'avis de l'investigateur.

Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit

De très rares cas de réactions d'hypersensibilité, y compris des cas d'anaphylaxie et d'éruptions cutanées, ont été signalés depuis que la desloratadine est commercialisée. On a aussi rapporté, quoique très rarement, des cas de tachycardie, de palpitations, d'hyperactivité psychomotrice, de convulsions, d'élévation des taux d'enzymes hépatiques, d'hépatite et d'augmentation de la bilirubinémie.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

La prise d'alcool avec les comprimés de desloratadine n'a pas amplifié les effets néfastes de l'alcool sur les aptitudes psychomotrices (voir PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE / Pharmacodynamie chez l'humain / Pharmacodynamie psychomotrice).

Interactions médicament-médicament

Les essais cliniques visant à rechercher les interactions possibles avec l'azithromycine, l'érythromycine, le kétoconazole, la fluoxétine et la cimétidine n'ont fait ressortir aucune interaction importante entre la desloratadine et ces agents (voir PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE / Pharmacocinétique chez l'humain / Interactions médicamenteuses).

Interactions médicament-aliment

La prise de nourriture ou de jus de pamplemousse n'a eu aucun effet sur le devenir de la desloratadine (voir PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE / Pharmacocinétique chez l'humain / Effet de la nourriture).

Interactions médicament-herbes médicinales

Les interactions de la desloratadine avec des herbes médicinales n'ont pas été établies.

Effets du médicament observés au cours des épreuves de laboratoire

Les interactions de la desloratadine avec les analyses de laboratoire n'ont pas été établies.

Effets du médicament sur le style de vie

Effets sur la capacité de conduire et de faire fonctionner des machines : aucun (voir PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE / Pharmacodynamie chez l'humain / Pharmacodynamie psychomotrice).

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

En présence d'insuffisance hépatique ou rénale grave, il importe d'employer DESLORATADINE CONTRÔLE DES ALLERGIES avec prudence.

Posologie recommandée et réglage posologique

Adultes et adolescents (12 ans et plus) :

1 comprimé de DESLORATADINE CONTRÔLE DES ALLERGIES dosé à 5 mg par jour sans égard aux repas. Pour administration orale.

SURDOSAGE

Dans les cas de surdosage, on peut envisager de prendre les mesures habituelles pour éliminer toute substance active qui n'aurait pas encore été absorbée. Un traitement symptomatique et des soins de soutien sont recommandés. Les comprimés de desloratadine administrés à la dose de 45 mg/jour (soit 9 fois la dose thérapeutique) pendant 10 jours, n'ont pas entraîné d'allongement de l'intervalle QT_c qui ait une signification statistique ou une portée clinique. La variation moyenne de l'intervalle QT_c a été de 0,3 ms et de 4,3 ms respectivement pour le placebo et la desloratadine ($p = 0,09$; limite inférieure de l'intervalle de confiance = -0,6; limite supérieure de l'intervalle de confiance = 8,7).

La desloratadine n'est pas éliminée par hémodialyse; on ne sait pas si elle peut être éliminée par dialyse péritonéale.

<p>Pour le traitement d'une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région immédiatement.</p>
--

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

La desloratadine est un antihistaminique non sédatif, à longue durée d'action, qui exerce un effet antagoniste sélectif sur les récepteurs H₁ périphériques et dont on a établi les propriétés antiallergiques, antihistaminiques et anti-inflammatoires.

La desloratadine n'exacerbe pas l'asthme.

Pharmacodynamie

À la suite de son administration par voie orale, la desloratadine accapare sélectivement les récepteurs H₁ périphériques, sa pénétration dans le système nerveux central étant pratiquement nulle.

Boule d'œdème et érythème : La desloratadine à 5 mg s'est révélée nettement plus efficace que le placebo, comme l'a dénoté une réduction des zones d'œdème et d'érythème causés par l'histamine, et ce, à tous les intervalles de mesure (jours 1, 7, 14, 21 et 28). Aucun signe de tachyphylaxie n'a été observé pendant la période d'administration de 28 jours.

Pharmacodynamie psychomotrice : Les essais cliniques ont permis d'établir que la fréquence de somnolence était la même, que les sujets aient reçu des comprimés de desloratadine à raison d'une dose de 5 mg ou un placebo.

Les résultats aux tests psychomoteurs n'ont mis en évidence aucune différence notable entre les comprimés de desloratadine et le placebo, que ceux-ci soient administrés seuls ou avec de l'alcool. L'administration concomitante de l'alcool et les comprimés de desloratadine n'a pas aggravé l'incapacité motrice ni la somnolence imputables à l'alcool. Aucun effet défavorable sur la capacité de conduire ou de faire fonctionner des machines n'a été observé. La prise d'une dose unique de desloratadine n'a pas eu d'incidence sur les paramètres standards d'exécution du vol, y compris l'exacerbation de la somnolence subjective, ni sur les tâches du personnel navigant.

Pharmacodynamie cardiovasculaire : La desloratadine n'a exercé aucun effet cardiovasculaire d'importance clinique ou statistique dans le cadre d'un essai clinique mené auprès de 49 volontaires sains auxquels on a administré des doses répétées de ce médicament jusqu'à concurrence de 20 mg par jour pendant 14 jours. Dans une autre étude au cours de laquelle la desloratadine a été administré à la dose de 45 mg/jour (soit 9 fois la dose thérapeutique) pendant 10 jours, aucun allongement de l'intervalle QT_c n'a été observé (voir SURDOSAGE).

Des études individuelles ont été réalisées sur les interactions possibles entre la desloratadine, d'une part, et le kétoconazole (n = 24); l'érythromycine (n = 24), l'azithromycine (n = 90), la fluoxétine (n = 54) et la cimétidine (n = 36), d'autre part. L'administration concomitante de kétoconazole et de desloratadine a entraîné une augmentation de la C_{max} et de l'ASC de la desloratadine de 29 % et de 21 % respectivement, de même que de celles de son métabolite, la 3-hydroxydesloratadine, de 77 % et de 110 % respectivement. En outre, l'administration concomitante d'érythromycine et de desloratadine a entraîné une augmentation de la C_{max} et de l'ASC de la desloratadine de 24 % et de 14 % respectivement. Ces hausses se sont établies à 43 % et à 40 %, respectivement pour la 3-hydroxydesloratadine. La prise concomitante d'azithromycine et de desloratadine a entraîné une augmentation de la C_{max} et de l'ASC de la desloratadine de 15 % et de 5 % respectivement. Ces valeurs ont augmenté respectivement de 15 % et de 4 % pour la 3-hydroxydesloratadine. La prise concomitante de fluoxétine et de desloratadine n'a entraîné aucun changement de l'ASC de la desloratadine et a provoqué une augmentation de 15 % de la C_{max} de la desloratadine. La C_{max} et l'ASC ont augmenté respectivement de 17 % et de 13 % pour la 3-hydroxydesloratadine. La prise concomitante de cimétidine et de desloratadine a entraîné une augmentation de la C_{max} et de l'ASC de la desloratadine de 12 % et de 19 % respectivement. Ces valeurs ont diminué respectivement de

11,2 % et de 2,8 % pour la 3-hydroxydesloratadine. Cependant, comme ces hausses de concentration plasmatique n'ont pas été accompagnées d'une diminution de l'innocuité de la desloratadine tout au long de ces essais, on les considère comme dénuées de portée clinique. Par ailleurs, la pharmacodynamie électrocardiographique (QT_c) n'a montré aucun changement d'importance clinique.

Pharmacocinétique

Absorption : On décèle la présence de desloratadine dans le plasma dans les 30 minutes qui suivent son administration. La desloratadine est bien absorbée et atteint sa concentration plasmatique maximale après 3 heures environ; sa demi-vie d'élimination moyenne est voisine de 27 heures. La biodisponibilité de la desloratadine est proportionnelle à la dose pour la plage allant de 5 à 20 mg. L'administration d'une dose de 5 mg de desloratadine ou de 10 mg de loratadine expose à une quantité équivalente (ASC) de desloratadine, de 3-hydroxydesloratadine et du glucuroconjugué de cette dernière.

Au cours d'essais distincts ayant porté sur une seule dose de desloratadine administrée selon la posologie recommandée, on a constaté que l'ASC et la C_{max} de la desloratadine obtenues chez les enfants étaient comparables à celles des adultes qui avaient reçu une dose de 5 mg de desloratadine sous forme de comprimés ou de sirop.

Distribution : Aucune donnée disponible.

Biotransformation : La desloratadine subit une biotransformation importante. L'étude des voies métaboliques indique que l'hydroxylation de la desloratadine en position 3 pour former le 3-hydroxydesloratadine (3-OH desloratadine) suivie de sa glucuroconjugaison constitue la voie métabolique principale de cette biotransformation. L'enzyme responsable de la biotransformation de la desloratadine n'a pas encore été identifiée; par conséquent, on ne peut écarter totalement la possibilité d'interactions médicamenteuses avec d'autres agents. Des études réalisées *in vivo* avec des inhibiteurs sélectifs du CYP 3A4 et du CYP 2D6 ont révélé que ces enzymes ne jouaient pas un rôle important dans la biotransformation de la desloratadine. La desloratadine n'inhibe aucune de ces deux enzymes et n'est ni un substrat ni un inhibiteur de la glycoprotéine P.

Des données tirées d'études de pharmacologie clinique ont révélé que certains adultes et enfants de la population générale produisent la 3-hydroxydesloratadine plus lentement que la normale. Le phénotype propre à ce polymorphisme génétique a été retrouvé chez 90 des enfants et 440 des adultes ayant participé à ces études. Son incidence était d'environ 8,6 % chez les adultes et de 15,6 % chez les enfants. Tant chez les adultes que chez les enfants ayant participé à cette étude, cette biotransformation lente s'est vue plus souvent chez les sujets de race noire que chez ceux de race blanche. L'exposition à la desloratadine (mesurée par l'ASC) chez les sujets présentant ce phénotype a bien été caractérisée (~ 4 fois celle des sujets chez lesquels la biotransformation est normale) au cours d'études ayant porté sur des doses uniques et elle est similaire chez les adultes et les enfants ayant reçu des doses variées. Chez les enfants qui sont des métaboliseurs normaux ou lents, l'ASC médiane était de 31,9 ng•h/mL (plage : de 14 à 74 ng•h/mL) et de 116 ng•h/mL (plage : de 72 à 210 ng•h/mL), respectivement. Dans le cas des adultes, elle se situait à 33,5 ng•h/mL (plage : de 8,7 à 99 ng•h/mL) et à 139 ng•h/mL (plage : de 82 à 393 ng•h/mL)

respectivement. Chez les adultes considérés comme des métaboliseurs lents, l'exposition à la desloratadine (ASC) suivant l'administration de doses répétées s'est révélée environ 6 fois plus élevée que celle mesurée chez les métaboliseurs normaux. Cette donnée n'a pas été documentée chez les enfants. Le bilan d'innocuité de la desloratadine chez les métaboliseurs lents, adultes ou non, s'est révélé similaire à celui observé dans la population générale.

La desloratadine se lie modérément aux protéines plasmatiques, soit dans une proportion de 83 à 87 %.

L'accumulation (environ 2 fois plus élevée) de la desloratadine et de la 3-hydroxydesloratadine après 28 jours d'administration de desloratadine à 5 mg concordait avec la demi-vie de la desloratadine et de son métabolite actif ainsi qu'avec le fait qu'elle soit administrée de façon quotidienne. Cette accumulation n'a aucune portée clinique. Les caractéristiques pharmacocinétiques de la desloratadine et de la 3-hydroxydesloratadine n'ont pas été modifiées par l'administration du médicament pendant 7 jours consécutifs.

On n'a observé aucune accumulation d'importance clinique de la desloratadine à la suite de son administration une fois par jour (à raison d'une dose se situant entre 5 mg et 20 mg) durant 14 jours.

La prise de desloratadine à raison d'une dose unique de 7,5 mg au moment d'un repas (petit-déjeuner à haute teneur en matières grasses et en calories) n'a pas modifié le devenir de la desloratadine. Dans le cadre d'une autre étude, le jus de pamplemousse n'a eu aucun effet sur le devenir de la desloratadine.

Élimination : Une étude du bilan massique chez l'humain a permis de récupérer environ 87 % d'une dose de desloratadine marquée au ¹⁴C, répartis également entre l'urine et les fèces, sous forme de métabolites.

Populations particulières et états pathologiques

Voir PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE / Pharmacocinétique chez l'humain pour :

- Personnes âgées
- Sexe
- Race
- Insuffisance hépatique
- Insuffisance rénale

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver entre 15 et 30°C. **Protéger de l'humidité** excessive. Les plaquettes alvéolées doivent être conservées dans la boîte.

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Sans objet.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Comprimés

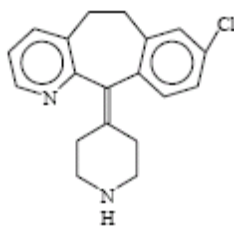
5 mg : Chaque comprimé bleu, rond, pelliculé et portant l'inscription « D » sur un côté du comprimé et rien de l'autre contient : 5 mg de desloratadine et les ingrédients non médicinaux suivants: amidon prégélifié, cellulose microcristalline, dioxyde de titane, hypromellose, FD&C bleu n°2 sur substrat d'aluminium, lactose, oxyde de magnésium, polyéthylène glycol et stéarate de zinc. Disponibles en plaquettes alvéolées contenant 10, 20, 30, 50 et 70 comprimés.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Dénomination commune :	Desloratadine
Nom chimique :	8-chloro-11-(pipéridin-4-ylidène)-6,11-dihydro-5H-benzo-[5,6]cyclohepta[1,2-b]pyridine
Formule moléculaire :	C ₁₉ H ₁₉ ClN ₂
Masse moléculaire :	310,8 g/mol
Formule développée :	



Propriétés physicochimiques :

Forme physique :	Poudre de couleur blanche à blanc cassé	
Solubilité :	éthanol	>100 mg/mL (franchement soluble)
	chlorure de méthylène	>100 mg/mL (franchement soluble)
	méthanol	>100 mg/mL (franchement soluble)
	octanol	>100 mg/mL (franchement soluble)
	HCl 0,1N	39,7 mg/mL (soluble)
	DMSO	24,5 mg/mL (soluble)
	eau	0,1 mg/mL (très peu soluble)
	tampon phosphate pH 7,4	1,5 mg/mL (peu soluble)
	NaOH 0,1N	<0,1 mg/mL (pratiquement insoluble)
pKa :	groupe fonctionnel pyridine	4,2
	groupe fonctionnel pipéridine	9,7
Coefficient de partage :		log K _{O/W}
	n-octanol/0.1N HCl	-2,27
	n-octanol/ tampon pH 3	-1,44
	n-octanol/ tampon pH 6	0,342
	n-octanol/ tampon pH 7	1,02

	n-octanol/ tampon pH 8	0,944
Point de fusion :	Forme 1	156,0 à 157,5°C

ESSAIS CLINIQUES

Études comparatives de biodisponibilité

L'objectif de cette étude a été d'évaluer et de comparer la biodisponibilité relative et donc la bioéquivalence de deux formulations des comprimés de desloratadine à 5 mg suite à l'administration d'une dose orale unique sous conditions de jeûne. L'étude à essai unicentrique, au hasard, à dose unique, à l'insu, croisée a été faite chez 22 sujets mâles sains.

TABLEAU SOMMAIRE DES DONNÉES COMPARATIVES DE BIODISPONIBILITÉ

Desloratadine (1 x comprimé de desloratadine à 5 mg) De données mesurées Aucune correction apportée aux puissances Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Test*	Référence†	Rapport des moyennes géométriques	Intervalle de confiance 90%
ASC ₀₋₇₂ (pg·h/mL)	31151.4 33318.3 (39.6)	31807.1 34358.6 (43.3)	97.94	91.11 – 105.28
ASC ₁ (pg·h/mL)	33853.0 36525.3 (44.4)	34952.7 38504.9 (51.4)	96.85	89.10 – 105.28
C _{max} (pg/mL)	1596.3 1686.1 (33.1)	1650.6 1750.2 (36.0)	96.71	89.97 – 103.95
T _{max} [§] (h)	5.00 (1.00 – 12.00)	5.00 (1.50 – 6.03)		
T _{1/2} [€] (h)	19.17 (25.6)	20.04 (35.3)		

* DESLORATADINE CONTRÔLE DES ALLERGIES

† AERIUS^{MD}, Bayer inc., Consumer Care (précédemment Schering Canada inc.)

§ Représenté sous forme de médiane (étendue)

€ Représenté sous forme de moyenne arithmétique (CV %).

Efficacité dans le traitement de la rhinite allergique saisonnière

Données démographiques et modalités de l'essai

Quatre essais cliniques contrôlés par placebo portant sur l'administration de doses répétées (C98-001, C98-223, C98-224 et C98-225) ont permis de conclure à l'efficacité clinique de la desloratadine dans le traitement de la rhinite allergique saisonnière (RAS). Au total, 2 499 sujets atteints de RAS ont participé à ces essais; après répartition aléatoire, 1 838 d'entre eux ont reçu la desloratadine, et les autres, un placebo. Les paramètres d'efficacité retenus dans le cadre de ces essais cliniques étaient les suivants : cote de symptomatologie globale, cote de symptomatologie nasale globale, cote de symptomatologie non nasale globale et évaluation de la qualité de vie. Les comprimés de desloratadine administrés à raison de 5 mg 1 fois par jour ont permis de réduire de façon significative la cote de symptomatologie globale (soit la somme des cotes individuelles obtenues pour la rhinorrhée, les éternuements, la congestion et l'enchifrenement, le prurit nasal, le prurit et l'irritation oculaires, le larmoiement, la rougeur oculaire, et le prurit des oreilles et du palais).

Résultats d'étude

La desloratadine administrée à raison de 5 mg, s'est montrée nettement supérieure au placebo pour réduire la cote de symptomatologie nasale globale, y compris la congestion, et la cote de symptomatologie non nasale globale. Les évaluations ponctuelles de l'efficacité pratiquées à la fin de l'intervalle posologique ont permis de montrer que l'atténuation des symptômes observée après l'administration de la première dose de 5 mg de desloratadine s'était maintenue durant toute la durée de l'intervalle posologique de 24 heures. La dose de 5 mg de desloratadine s'est révélée d'une efficacité sensiblement égale dans tous les sous-groupes définis en fonction du sexe, de l'âge et de la race.

Études sur le début d'action: Les résultats d'études destinées à déterminer le début d'action du médicament pratiquées en chambre d'exposition contrôlée montrent que les sujets commencent à éprouver un soulagement appréciable de leur symptômes de RAS à peine une heure et quart après l'administration d'une dose de 5,0 mg de desloratadine.

Évaluation de la qualité de vie (QdV): Les questionnaires d'évaluation de la qualité de vie utilisés dans le cadre des essais cliniques montrent que la RAS constitue un fardeau constant. L'amélioration de la réponse thérapeutique aux comprimés de desloratadine administrés à la dose de 5 mg s'est traduite par une amélioration de différents aspects de la QdV, dont les suivants : restriction des activités, troubles du sommeil, problèmes généraux, problèmes pratiques, symptômes nasaux, troubles oculaires, état émotionnel, vitalité et fonction sociale (voir le tableau 2).

Tableau 2 : Efficacité de desloratadine à 5 mg dans l'atténuation du fardeau de la rhinite allergique saisonnière (RAS) : amélioration des aspects de la QdV.

Étude	Description de l'étude	Résultats
Pandalier, A. <i>et coll.</i> (2007)	<p><u>Methodologie</u> : Étude multicentrique à double insu avec répartition aléatoire, groupes parallèles et contrôle par placebo visant à comparer la desloratadine à 5 mg au placebo chez des patients présentant des symptômes de RAS.</p> <p><u>Objectif</u> : Comparer l'effet de la desloratadine à celui d'un placebo sur la QdV chez des patients atteints de RAS.</p> <p><u>Durée de l'étude</u> : Deux semaines</p> <p><u>Population</u> : La population en intention de traiter comprenait 483 patients (234 patients dans le groupe recevant la desloratadine à 5 mg et 249 patients dans le groupe recevant le placebo).</p> <p><u>Outil validé de mesure de la QdV</u> : Version française du questionnaire RQLQ. Le questionnaire comporte 28 éléments portant sur 7 aspects (restriction des activités, troubles du sommeil, problèmes généraux, problèmes pratiques, symptômes nasaux, symptômes oculaires et état émotionnel). Les patients ont évalué l'importance de leur atteinte au cours de la semaine précédente en utilisant une échelle en 7 points : de 0 (absence de dysfonctionnement) à 6 (dysfonctionnement grave); la cote globale correspondait à la moyenne des cotes obtenues pour chacun des aspects.</p> <p><u>Variables secondaires de l'efficacité</u> : Variation entre les valeurs de départ de la CSNG et les valeurs du jour 14.</p> <p><u>Variable principale de l'efficacité</u> : Évaluation de la QdV et variation par rapport aux valeurs de départ de la CSNG, de la CSNNG, de la CSG, des cotes attribuées aux symptômes individuels et des cotes de symptomatologie enregistrées au journal.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Cote moyenne totale obtenue au questionnaire RQLQ au jour 14 : la desloratadine a été associée à une amélioration significativement supérieure par rapport aux valeurs de départ, comparativement au placebo ($p = 0,0003$). ▪ Comparativement au placebo, la desloratadine a entraîné une amélioration significative (diminution des symptômes) pour tous les aspects pris en compte dans le RQLQ (restriction des activités, troubles du sommeil, problèmes généraux, problèmes pratiques, symptômes nasaux, troubles oculaires, état émotionnel) ($p \leq 0,043$). ▪ Au jour 14, le groupe recevant la desloratadine a enregistré une diminution significative, par rapport aux valeurs de départ, de la CSNG ($p = 0,0003$), de la CSNNG ($p = 0,001$) et de la CSG ($p = 0,0001$), comparativement au placebo. ▪ Le groupe recevant la desloratadine a présenté une diminution significative des symptômes de rhinite allergique le matin et le soir, et ce, après un seul jour de traitement ($p \leq 0,02$).

* RQLQ : version française du Questionnaire sur la qualité de vie liée à la rhinoconjonctivite
 CSNG : Cote de symptomatologie nasale globale
 CSNNG : Cote de symptomatologie non nasale globale
 CSG : Cote de symptomatologie globale

Efficacité dans le traitement de la rhinite allergique apériodique

Données démographiques et modalités de l'essai

L'efficacité clinique de la desloratadine dans le traitement de la rhinite allergique apériodique (RAA) a été évaluée au cours de deux essais cliniques (P00218 et P00219) réalisés avec contrôle placebo et portant sur l'administration de doses répétées. Au total, 1 374 sujets atteints de RAA ont été répartis au hasard en deux groupes de manière à recevoir la desloratadine ou un placebo, de sorte que 685 sujets ont reçu le traitement actif.

Résultats d'étude

Les résultats obtenus dans l'un de ces deux essais cliniques au chapitre du principal critère d'efficacité (cote totale moyenne attribuée aux symptômes de façon ponctuelle matin et soir, à

l'exclusion de l'enchifrènement et de la congestion nasale, exprimée sous forme d'écart par rapport aux données pré-thérapeutiques) sont venus confirmer l'efficacité de la desloratadine comparativement au placebo. Au cours de ce même essai, les résultats obtenus pour la majorité de critères secondaires d'efficacité sont aussi venus étayer l'efficacité du traitement. Le deuxième essai de base n'a pas permis d'atteindre la signification statistique pour ce qui était du principal critère d'efficacité (cote totale moyenne attribuée aux symptômes de façon ponctuelle matin et soir, à l'exclusion de l'enchifrènement et de la congestion nasale, exprimée sous forme d'écart par rapport aux données pré-thérapeutiques). Toutefois, on a obtenu une différence significative sur le plan statistique entre la desloratadine et le placebo pour l'un des critères secondaires d'efficacité soit « l'évaluation conjointe de l'investigateur et du sujet de la réponse au traitement ».

Efficacité dans le traitement de la rhinite allergique saisonnière : patients atteints de rhinite allergique saisonnière et d'asthme concomitant d'intensité légère à modérée

Berger et ses collaborateurs (2002) ont publié les résultats d'une étude qui visait à évaluer l'innocuité et l'efficacité de la desloratadine à 5 mg chez des patients atteints de rhinite allergique saisonnière et d'asthme allergique saisonnier léger. L'étude multicentrique, à double insu et contrôlée par placebo d'une durée de quatre semaines comprenait 331 patients (âgés de 15 ans ou plus) atteints de rhinite allergique saisonnière depuis 2 ans et dont les signes ou les symptômes d'asthme s'aggravent lors de la saison des allergies, à l'automne et à l'hiver. Les patients, qui manifestaient des symptômes cliniques au moment de la sélection, ont été répartis aléatoirement pour recevoir de la desloratadine à 5 mg ou un placebo, une fois par jour durant 4 semaines. Les symptômes suivants ont été évalués au cours de l'étude : rhinorrhée, enchifrènement/congestion, prurit nasal, éternuements, prurit et sensation de brûlure oculaire, larmolement, rougeur oculaire, prurit des oreilles et du palais. Les patients ont évalué leurs symptômes deux fois par jour (matin et soir). Le paramètre principal d'évaluation de l'efficacité était la variation, par rapport aux valeurs de départ, des cotes de symptomatologie totale attribuées *a posteriori*, matin et soir. Les résultats ont montré que, comparativement au placebo, la desloratadine a contribué à réduire de façon significative les cotes de symptomatologie totale associées à la rhinite allergique saisonnière, dès la première dose et tout au long de l'étude ($p < 0,001$). La desloratadine s'est révélée sûre et bien tolérée par les patients atteints de rhinite allergique saisonnière et d'asthme allergique saisonnier léger. Le nombre et le type d'événements indésirables qui lui ont été associés étaient semblables à ceux associés au placebo.

Tableau 3. Résultats publiés de l'essai clinique qui visait à évaluer l'innocuité et l'efficacité de desloratadine à 5 mg dans le traitement de la rhinite allergique saisonnière (RAS) chez des patients atteints de RAS et d'asthme concomitant d'intensité légère à modérée.

Étude	Description de l'étude	Résultats
Berger, W. E. et coll. (2002)	<p><u>Méthodologie</u> : Étude multicentrique à double insu, avec groupes parallèles et contrôle par placebo visant à comparer la desloratadine à 5 mg au placebo chez des patients atteints de RAS et d'asthme allergique saisonnier léger.</p> <p><u>Objectif</u> : Évaluer l'innocuité et l'efficacité de la desloratadine à 5 mg chez des patients atteints de RAS d'intensité modérée, de congestion nasale et de symptômes d'asthme allergique saisonnier.</p> <p><u>Durée de l'étude</u> : Quatre semaines.</p> <p><u>Population</u> : La population en intention de traiter</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Comparativement au placebo, la desloratadine a contribué à réduire de façon significative la CSG moyenne de la RAS attribuée <i>a posteriori</i> le matin et le soir, dès la première dose ($p < 0,001$) et tout au long des jours 1 à 15 (-4,90 vs -2,98; $p < 0,001$) et des jours 1 à 29 (-5,47 vs -3,73; $p < 0,001$).

	<p>comprenait 331 patients (168 patients assignés au groupe recevant la desloratadine à 5 mg et 163 patients assignés au groupe recevant le placebo).</p> <p><i>Variable principale de l'efficacité</i> : La CSG moyenne attribuée <i>a posteriori</i>, matin et soir, comparativement aux valeurs de départ pour les moyennes des résultats obtenus aux jours 1 à 15; des analyses additionnelles ont été effectuées pour les jours 1 à 29.</p>	
--	--	--

CSG : Cote de symptomatologie globale

Efficacité dans le traitement de l'urticaire chronique idiopathique

Données démographiques et modalités de l'essai

L'efficacité clinique de la desloratadine dans le traitement de l'urticaire chronique idiopathique (UCI) a été documentée chez plus de 400 patients atteints de cette affection et âgés de 12 à 84 ans dans le cadre de deux essais cliniques menés à double insu, sous contrôle placebo et avec répartition aléatoire des sujets. D'une durée de 6 semaines, ces essais ont révélé une réduction du prurit et des lésions cutanées associées à l'urticaire.

Résultats d'étude

Les comprimés de desloratadine ont entraîné une réduction considérable de l'intensité du prurit, du nombre de lésions cutanées, de la taille de la lésion la plus volumineuse et de la cote de symptomatologie globale par rapport au placebo. Le médicament a procuré un soulagement efficace des symptômes dès le lendemain de l'instauration du traitement, et ce soulagement a persisté pendant les 24 heures de l'intervalle posologique.

Le traitement par desloratadine a également permis d'améliorer la qualité du sommeil et le fonctionnement diurne, comme le dénotaient la diminution des troubles du sommeil et de la difficulté à exécuter les activités quotidiennes.

On n'a pas relevé de différence notable au chapitre de l'efficacité de la desloratadine à 5 mg entre les sous-groupes définis par le sexe, l'âge ou la race.

Évaluation de la qualité de vie (QdV)

Un certain nombre de comptes rendus d'essais cliniques visant à évaluer l'effet de la desloratadine à 5 mg sur la QdV dans des cas d'urticaire chronique idiopathique (UCI) ont montré que la desloratadine à 5 mg améliore significativement la qualité de vie sur divers plans. Un résumé de ces essais est fourni au Tableau 4.

Tableau 4 : Essais cliniques révélant l'efficacité de desloratadine à 5 mg à atténuer le fardeau associé à l'urticaire chronique idiopathique : améliorations quant aux aspects de la QdV.

Étude	Description de l'étude	Résultats
Grob, J. J. et coll. (2008)	<p><u>Methodologie</u> : Étude multicentrique à répartition aléatoire, à double insu et contrôle par placebo visant à comparer la desloratadine à 5 mg au placebo chez des patients présentant des antécédents d'UCI.</p> <p><u>Objectif</u> : Évaluer l'effet de la desloratadine à 5 mg sur les cotes attribuées à la qualité de vie chez des patients atteints d'UCI.</p> <p><u>Durée de l'étude</u> : Six semaines.</p> <p><u>Population</u> : La population en intention de traiter comprenait 137 patients (65 patients dans le groupe recevant la desloratadine et 72 patients dans le groupe recevant le placebo).</p> <p><u>Outil validé de mesure de la QdV</u> : Le questionnaire DLQI (Dermatology Life Quality Index) comporte 10 paramètres pondérés pour évaluer l'effet de problèmes dermatologiques sur la vie des patients : démangeaisons/sensibilité/douleur, gêne, nuisance au magasinage, à l'achat de vêtements, dans les activités sociales, dans les sports, difficulté à travailler ou à étudier, problèmes avec le partenaire, troubles sur le plan sexuel, problèmes à la maison engendrés par le traitement. Chacun des éléments est évalué selon une échelle de 0 (détérioration négligeable) à 3 (détérioration grave), et la cote totale du questionnaire DLQI se situe entre 0 et 30. Le questionnaire VQ-Dermato porte quant à lui sur 28 paramètres appartenant à 7 domaines (perception de soi, activités quotidiennes, humeur, fonction sociale, loisirs, restrictions entraînées par le traitement et malaise physique). Chaque paramètre est évalué sur une échelle de 0 à 4. La cote totale du questionnaire VQ-Dermato se situe entre 0 (effet le moins important) et 112 (effet le plus important).</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Du jour 0 au jour 24, une amélioration significativement plus importante a été associée au traitement à la desloratadine, comparativement au placebo, selon la cote totale obtenue au questionnaire DLQI (18,5 vs 29,1 points; $p = 0,009$). ▪ Du jour 1 à la fin de l'étude, les patients recevant un traitement à la desloratadine ont obtenu, au questionnaire VQ-Dermato, des cotes moyennes significativement inférieures par rapport aux patients ayant reçu le placebo, en ce qui a trait aux activités quotidiennes (18,1 vs 32,6; $p = 0,001$), à l'humeur (7,5 vs 14,7; $p = 0,027$), à la vie sociale (10 vs 21; $p = 0,005$) et à la douleur physique (42,3 vs 58,2; $p = 0,006$). ▪ Une tendance vers des valeurs significatives associées aux effets de la desloratadine a également été révélée relativement à un cinquième domaine, l'image de soi (21,5 vs 30; $p = 0,075$).

Étude	Description de l'étude	Résultats
Monroe, E. et coll. (2003)	<p>Méthodologie : Étude multicentrique à double insu avec répartition aléatoire, groupes parallèles et contrôle par placebo visant à comparer la desloratadine à 5 mg au placebo chez des patients atteints d'UCI d'intensité modérée à grave.</p> <p>Objectif : Déterminer l'efficacité (en se fondant, entre autres, sur les paramètres secondaires d'évaluation de la QdV que sont le sommeil et les activités quotidiennes) et l'innocuité de la desloratadine à 5 mg chez des patients atteints d'UCI d'intensité modérée à grave.</p> <p>Durée de l'étude : Six semaines.</p> <p>Population : La population en intention de traiter comprenait 226 patients (116 patients dans le groupe qui recevait la desloratadine vs 110 patients dans le groupe qui recevait le placebo).</p> <p>Principal paramètre d'évaluation de l'efficacité : Variation entre les valeurs moyennes de départ et les cotes attribuées <i>a posteriori</i> matin et soir quant au prurit.</p> <p>Paramètres secondaires d'évaluation de l'efficacité : Les cotes moyennes attribuées <i>a posteriori</i>, matin et soir, en ce qui a trait au nombre d'éruptions cutanées et aux dimensions de l'éruption la plus importante et la cote de symptomatologie totale (somme des résultats obtenus pour le prurit, le nombre d'éruptions, et les dimensions de l'éruption la plus importante) de même que les mesures de la QdV, les troubles du sommeil (matin, <i>a posteriori</i>), et la perturbation des activités quotidiennes (soir, <i>a posteriori</i>).</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Une amélioration significative a été signalée chez les patients qui recevaient la desloratadine par rapport à ceux qui recevaient le placebo à l'égard du prurit (58,4 % vs 40,4 %; $p = 0,004$), à l'égard du nombre d'éruptions cutanées (40,8 % vs 19,9 % pour le placebo; $p < 0,001$) et à l'égard des dimensions de l'éruption la plus importante (39 % vs 19,3 % pour le placebo; $p < 0,001$). ▪ La desloratadine a réduit de manière significative les troubles du sommeil associés à l'UCI. Des jours 1 à 8, on a relevé une amélioration de 44,0 % de la qualité du sommeil, comparativement à une amélioration de 14,4 % dans le groupe qui recevait un placebo ($p = 0,007$). Dès 24 heures après la prise de la première dose, la qualité du sommeil s'est améliorée de 30,6 % vs 2,8 % pour le groupe qui recevait le placebo ($p = 0,044$). ▪ La desloratadine a été associée à une réduction significative des perturbations des activités quotidiennes dès le jour 2 (amélioration de 40,9 % vs 5,6 % pour le groupe placebo; $p = 0,002$). L'effet s'est également prolongé tout au long de la durée du traitement (46,9 % pour le groupe recevant la desloratadine vs 17,2 % pour le groupe placebo; $p = 0,001$).
Lachapelle, J. M. et coll. (2006)	<p>Méthodologie : Étude multicentrique ouverte sur la desloratadine à 5 mg administrée à des patients atteints d'UCI.</p> <p>Objectif : Évaluer l'effet de l'administration unquotidienne de desloratadine à 5 mg sur la qualité de vie des patients atteints d'UCI.</p> <p>Durée de l'étude : Six semaines.</p> <p>Population : La population en intention de traiter comprenait 121 patients.</p> <p>Outil validé de mesure de la QdV : Le questionnaire DLQI (Dermatology Life Quality Index) comporte 10 paramètres pondérés pour évaluer l'effet de problèmes dermatologiques sur la vie des patients : démangeaisons/sensibilité/douleur, gêne, nuisance au magasinage, à l'achat de vêtements, dans les activités sociales, dans les sports, difficulté à travailler ou à étudier, problèmes avec le partenaire, troubles sur le plan sexuel, problèmes à la maison engendrés par le traitement. Chacun des éléments est évalué selon une échelle de 0 (détérioration négligeable) à 3 (détérioration grave), et la cote totale du questionnaire DLQI se situe entre 0 et 30. On a également évalué les</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ La desloratadine a été associée à une réduction significative sur le plan statistique de la cote moyenne obtenue au questionnaire DLQI au départ, au jour 7 et au jour 42 (13,4; 9,1 et 6,6 respectivement). Les moyennes proportionnelles des cotes associées au traitement à la desloratadine au jour 0, au jour 7 et au jour 42 sont de 44,5 %, 30,3 % et 21,9 %, respectivement. Les variations proportionnelles relatives associées à la desloratadine par rapport aux valeurs de départ ont été observées à la fois au jour 7 et au jour 42 (-31,6 % et -50,9 % respectivement). Toutes ces variations étaient significatives sur le plan statistique ($p < 0,0001$). ▪ Une variation significative sur le plan clinique (c.-à-d., une réduction d'au moins 2 points) par rapport aux valeurs de départ a été observée au jour 7 chez 66 % des patients traités à la desloratadine et, au jour 42, chez 77 % d'entre eux. ($p < 0,0001$).

Étude	Description de l'étude	Résultats
	paramètres suivants : prurit, nombre d'éruptions cutanées et dimensions de la plus importante éruption, qualité du sommeil et perturbation des activités.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Un soulagement total a été signalé au jour 2 chez 33,3 % des patients, alors que 35,1 % des patients signalaient un soulagement marqué ce même jour. Environ 9,6 % des patients n'ont ressenti aucun soulagement. ▪ Il y a eu amélioration significative quant au prurit et aux dimensions des éruptions cutanées grâce au traitement à la desloratadine ($p < 0,005$).
Grob, J. J. et J. M. Lachapelle (2008)	<p>Methodologie : Une recherche structurée dans la base de données MEDLINE a été menée dans le but de déceler des articles publiés entre le 1^{er} janvier 1991 et le 30 septembre 2007 sur le traitement de l'UCI au moyen des antihistaminiques de deuxième génération que sont la cétirizine, la desloratadine, la fexofénadine et la lévocétirizine, et sur les effets de ces derniers sur la qualité de vie signalés par les patients. Les termes suivants, seuls ou en combinaison, ont été utilisés pour mener à bien la recherche : « chronic idiopathic urticaria » (urticaire chronique idiopathique, « pruritus » (prurit), « wheals » (papules ortiées), « hives » (éruptions cutanées), « second-generation antihistamines » (antihistaminiques de deuxième génération), « cetirizine » (cétirizine), « desloratadine », « fexofenadine » (fexofénadine), « levocetirizine » (lévocétirizine) et « quality of life » (qualité de vie).</p> <p>Outil validé de mesure de la QdV : questionnaires validés DLQI et VQ-Dermato. Le questionnaire DLQI (Dermatology Life Quality Index) comporte 10 paramètres pondérés pour évaluer l'effet de problèmes dermatologiques sur la vie des patients. Les voici : démangeaisons/sensibilité/douleur, gêne, nuisance au magasinage, à l'achat de vêtements, dans les activités sociales, dans les sports, difficulté à travailler ou à étudier, problèmes avec le partenaire, troubles sur le plan sexuel, problèmes à la maison engendrés par le traitement. Chacun des éléments est évalué selon une échelle de 0 (détérioration négligeable) à 3 (détérioration grave), et la cote totale du questionnaire DLQI se situe entre 0 et 30. Le questionnaire VQ-Dermato porte quant à lui sur 28 paramètres appartenant à 7 domaines (perception de soi, activités quotidiennes, humeur, fonction sociale, loisirs, restrictions entraînées par le traitement et malaise physique). Chaque paramètre est évalué sur une échelle de 0 à 4. La cote totale du questionnaire VQ-Dermato se situe entre 0 (effet le moins important) et 112 (effet le plus important).</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dans le cadre de 3 études, la desloratadine à 5 mg a contribué à la réduction significative des cotes attribuées à la QdV ($n = 364$) ($p < 0,05$). ▪ Dans le cadre de 3 études à double insu avec contrôle par placebo d'une durée de 6 semaines ($n = 553$), il a été établi que la desloratadine contribuait à améliorer significativement les cotes attribuées par les patients au prurit, aux troubles du sommeil et aux perturbations des activités quotidiennes ($p < 0,05$). ▪ Des améliorations significatives ont été observées, entre autres, sur le plan des aspects de la QdV dont les suivants : gêne par rapport à l'apparence de la peau, problèmes avec le partenaire, perturbations causées par l'UCI des activités de plein air, des sports, des loisirs, du travail/des études et de l'activité sexuelle ($p < 0,0001$).

UCI : urticaire chronique idiopathique

QdV : qualité de vie

VQ-Dermato : Questionnaire; instrument de dermatologie reproductible conçu pour évaluer les conséquences sur la qualité de vie chez les francophones

RQLQ : version française du Questionnaire sur la qualité de vie liée à la rhinoconjonctivite

Analyse de l'innocuité

Données démographiques et modalités de l'essai

L'analyse de l'innocuité a porté sur 3 758 sujets traités par les comprimés de desloratadine dans le cadre de programmes d'essais cliniques dans le traitement de la rhinite allergique et de l'UCI. De ce nombre, 3 045 ont participé à des essais portant sur l'administration de doses répétées de ce médicament, 2 872 d'entre eux ayant reçu des doses égales ou supérieures à 5 mg.

Résultats d'étude

La fréquence globale de réactions défavorables ayant un lien avec le traitement chez les patients traités par la dose de 5 mg de desloratadine était comparable à celle relevée chez les témoins prenant le placebo (15,1 % pour la desloratadine à 5 mg vs 12,5 % pour le placebo).

La réaction défavorable la plus fréquente, dont on peut croire qu'elle ait un lien à tout le moins possible avec le traitement, a été la céphalée. Des céphalées ont en effet été signalées par 4,5 % des sujets traités par desloratadine à la dose de 5 mg et par 3,9 % de ceux recevant le placebo. On n'a pas relevé de différence notable au chapitre de l'innocuité de la desloratadine entre les sous-groupes définis par le sexe, la race ou l'âge. L'évaluation des réactions défavorables, des paramètres électrocardiographiques et des signes vitaux réalisée au cours des essais cliniques ayant porté sur ce médicament n'a fait ressortir aucun problème de toxicité cardiovasculaire. On n'a pas constaté non plus de problème de toxicité hépatique. Dans l'ensemble, la fréquence des réactions défavorables relevée dans le cadre de ce programme d'essais cliniques a été comparable à celle du placebo, ce qui permet de conclure que la desloratadine est dotée d'un bilan d'innocuité acceptable.

De très rares cas de réactions d'hypersensibilité, y compris d'anaphylaxie et d'éruptions cutanées, ont été signalés depuis que la desloratadine est commercialisée.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacologie préclinique

La desloratadine est un métabolite actif de la loratadine, doté d'une activité pharmacodynamique similaire sur le plan qualitatif et dont l'activité relative chez l'animal à la suite de son administration par voie orale se révèle de 2,5 à 4 fois supérieure à celle de la loratadine. Chez le cobaye, l'effet antihistaminique d'une dose unique de desloratadine dure 24 heures.

Plusieurs études *in vitro* (portant principalement sur des cellules d'origine humaine) et *in vivo* ont permis de démontrer les effets antiallergiques et anti-inflammatoires de la desloratadine en plus de ses effets antihistaminiques. Plus précisément, elles ont permis d'établir que la desloratadine inhibe la réaction en chaîne qui amorce et propage l'inflammation d'origine allergique, en empêchant notamment :

- la libération des cytokines proinflammatoires, y compris les IL-4, IL-6, IL-8 et IL-13,
- la libération de chimiokines proinflammatoires importantes comme la RANTES (*Regulated upon Activation, Normal T-cell Expressed and Secreted*),
- la production d'anions superoxydes par les granulocytes neutrophiles activés,
- l'adhésion et le chimiotactisme des éosinophiles,
- l'expression des molécules d'adhésion cellulaire comme la sélectine P,
- la sécrétion d'histamine sous l'influence des IgE, et la libération des prostaglandines (POD₂) et des leucotriènes (LTC₄),
- la réaction allergique aiguë bronchoconstrictive et la toux allergique.

La desloratadine possède une très grande sélectivité pour les récepteurs H₁ de l'histamine. Cette sélectivité, alliée à une pénétration pratiquement nulle du SNC, explique qu'elle provoque peu d'effets sédatifs, voire aucun, comme l'ont montré les essais cliniques. Même si le composé possède une activité antimuscarinique importante *in vitro*, celle-ci ne semble pas avoir d'incidence *in vivo*, les effets anticholinergiques n'étant observés qu'à la suite de l'administration de très fortes doses, dépassant largement la dose administrée à des fins antihistaminiques.

Les cas d'arythmies graves signalés consécutivement à la prise de certains antihistaminiques commandaient une étude exhaustive et minutieuse de l'innocuité de la desloratadine sur le plan cardiovasculaire. Les nombreuses années d'expérience clinique acquise avec la loratadine, et indirectement, la desloratadine, montrent que la desloratadine n'a jamais causé d'arythmies ventriculaires. Les études menées chez le rat, le cobaye et le singe avec des doses équivalant à plusieurs fois la dose thérapeutique ont permis de confirmer l'absence d'effet sur les composantes importantes de l'ECG comme l'intervalle PR, le complexe QRS et l'intervalle QTc. D'autres études sur les canaux potassiques du cœur, notamment l'important canal HERG, n'ont mis en évidence aucun effet de la desloratadine à une concentration de 1 µm, laquelle dépasse largement la concentration plasmatique thérapeutique.

Pharmacocinétique

La desloratadine est très bien absorbée à la suite de son administration par voie orale, tant chez les animaux de laboratoire que chez l'humain (plus de 90 %). Chez les animaux de laboratoire, on n'a pu estimer de façon précise l'exposition à la desloratadine qu'avec les doses faibles puisque la période de prélèvement des échantillons plasmatiques (de 0 à 24 h) ne permettait pas une détermination précise de l'ASC_{0-∞}. Chez le rat et le singe, on a observé une diminution du rapport CI/F de la desloratadine en fonction de la durée d'administration; cependant, chez l'humain, les valeurs du rapport CI/F de la desloratadine sont restées identiques, que celle-ci soit administrée en une seule dose ou en doses répétées. La raison de cette variation du rapport CI/F chez le rat et le singe reste inexplicée. Chez toutes les espèces, l'exposition à la desloratadine a été plus grande après l'administration de desloratadine qu'après celle d'une dose équivalente (en mg/kg ou en mg) de loratadine.

Les faibles quantités de desloratadine récupérées dans l'rine et dans les fèces chez les animaux de laboratoire et chez les humains (sujets pourvus d'une capacité normale de métabolisation) témoignent de l'élimination métabolique de la molécule du plasma.

On a étudié *in vivo* et *in vitro* les voies métaboliques de la desloratadine, de la loratadine et de leurs métabolites chez des animaux de laboratoire et chez l'humain. À la suite de l'administration de desloratadine et de loratadine marquées au ^{14}C , on a pu établir que les voies métaboliques de la desloratadine étaient les mêmes chez chacune des espèces. L'hydroxylation en position 3, 5 ou 6 de la desloratadine constitue la principale voie métabolique de la desloratadine. Tous les métabolites de la desloratadine retrouvés dans le plasma et les excréta chez l'humain, que ce soit à la suite de l'administration de desloratadine ou de loratadine, l'ont également été chez au moins une espèce animale de laboratoire.

Les principaux métabolites de la desloratadine chez l'humain (plus de 5 %) étaient présents chez toutes les espèces (souris, rat, lapin, singe) après leur exposition à la desloratadine et à la loratadine. Chez les animaux de laboratoire, l'hydroxylation de la molécule s'est faite surtout en positions 5 et 6, tandis que chez l'humain, elle s'est faite principalement en position 3.

Pharmacodynamie chez l'humain

Pharmacodynamie cardiovasculaire : Afin de confirmer l'innocuité de la desloratadine sur le plan cardiovasculaire, on a entrepris une étude pour évaluer les effets de la desloratadine sur le tracé électrocardiographique obtenu chez des sujets ($n = 24$) prenant une dose de 45 mg/jour de cet antihistaminique (soit 9 fois la dose thérapeutique) pendant 10 jours. Le paramètre d'évaluation primaire retenu pour cette étude était les variations observées entre les valeurs de départ (jour -1) et celles enregistrées le 10^e jour relativement à la fréquence ventriculaire maximale et aux intervalles PR, QRS, QT et QTc. À une dose 9 fois plus élevée que la dose thérapeutique recommandée, on n'a observé aucun allongement de l'intervalle QTc qui puisse avoir une signification statistique ou une portée clinique quelconque. La variation moyenne de l'intervalle QTc s'est établie à 0,3 ms et à 4,3 ms respectivement pour le placebo et la desloratadine ($p = 0,09$; limite inférieure de l'intervalle de confiance = -0,6; limite supérieure de l'intervalle de confiance = 8,7). Il faut préciser que, dans le cadre d'une étude distincte portant sur l'administration pendant 14 jours de doses multiples et croissantes de desloratadine atteignant 20 mg/jour, le médicament n'a occasionné aucun effet de nature cardiovasculaire ayant une quelconque importance clinique ou statistique.

Pharmacodynamie psychomotrice : On a rapporté avec l'administration d'antihistaminiques de première génération des effets d'endormissement et de somnolence nuisant aux aptitudes psychomotrices. L'ingestion concomitante d'alcool et de ces médicaments aggravait les effets néfastes de l'alcool sur les aptitudes psychomotrices. Une étude antérieure consacrée à la loratadine a permis d'établir que le médicament ne potentialisait pas les effets de l'alcool sur les aptitudes psychomotrices, pas plus qu'il n'aggravait son effet sédatif.

Pendant l'étude clinique mentionnée ci-dessus, l'administration de desloratadine à raison d'une dose de 45 mg (soit 9 fois la dose thérapeutique) n'a pas occasionné de somnolence (voir Pharmacodynamie cardiovasculaire). Au cours d'une étude distincte réalisée à double insu avec contrôle placebo et double permutation, et ayant porté sur l'administration d'une seule dose, 25 volontaires sains ont reçu, après répartition aléatoire : 7,5 mg de desloratadine avec du jus; 7,5 mg de desloratadine avec du jus contenant de l'alcool; un placebo avec du jus contenant de l'alcool; et un placebo avec du jus. Les épreuves d'évaluation psychomotrice n'ont fait ressortir

aucune différence importante entre les groupes ayant reçu de la desloratadine ou un placebo, qu'ils aient pris de l'alcool ou non. Lors d'une étude portant sur la desloratadine, aucun effet défavorable sur la capacité de conduire ou de faire fonctionner des machines n'a été observé. Lors d'une étude distincte au cours de laquelle on a administré à des volontaires en santé une dose unique de 5 mg de desloratadine, aucun effet sur les paramètres standard d'exécution du vol n'a été observé.

Pharmacocinétique chez l'humain

On a étudié les paramètres pharmacocinétiques de la desloratadine à la suite de son administration en doses répétées de 5 mg aux membres d'une cohorte importante de sujets (n = 112) composée d'autant d'hommes que de femmes et présentant des caractéristiques démographiques comparables à celles de la population générale atteinte de rhinite allergique saisonnière (RAS). Les participants à l'étude ont reçu leur médicament une fois par jour pendant 10 jours. L'état d'équilibre de la desloratadine et de son métabolite, la 3-hydroxydesloratadine, a été atteint dans les sept jours. Dans cette étude, 4 % des sujets, que l'on avait classés parmi les sujets ayant un métabolisme lent, ont présenté une concentration plus élevée de desloratadine. En effet, la concentration maximale de desloratadine mesurée chez ces sujets était à peu près 3 fois plus élevée au bout de 7 heures environ, la demi-vie terminale étant voisine de 89 heures. Chez ces personnes, l'élimination de la desloratadine du plasma s'est faite par l'élimination fécale et urinaire de la molécule mère. Le tableau d'innocuité du médicament chez ces sujets ne se distinguait pas de celui observé dans la population générale. L'accumulation (R = 1,11 à 1,64) après 14 jours d'administration unique quotidienne du médicament correspondait à la demi-vie de la desloratadine (~ 27 heures) et au fait qu'elle soit administrée de façon unique quotidienne.

L'incidence du sexe et de la race (blanche ou noire) sur les paramètres pharmacocinétiques (aire sous la courbe [ASC], concentration maximale [C_{max}]) de la desloratadine et de la 3-hydroxydesloratadine a fait l'objet d'une deuxième étude reposant sur l'administration de doses répétées. Il en est ressorti que l'ASC et la C_{max} étaient en moyenne plus élevées chez les femmes que chez les hommes (desloratadine : de 3 % et 10 %, respectivement; 3-hydroxydesloratadine : de 48 % et 45 %, respectivement). En ce qui a trait à la race, l'ASC et la C_{max} étaient plus élevées (de 18 % et 32 % respectivement) chez les Noirs que chez les Blancs. À l'inverse, les paramètres obtenus pour la 3-hydroxydesloratadine ont été plus faibles (de 10 %). Compte tenu de l'ampleur des variations et de l'innocuité établie de la dose de 45 mg de desloratadine, ces hausses restent dépourvues de portée clinique, de sorte qu'il n'y a pas lieu de procéder à un ajustement posologique selon la race ou le sexe.

Liaison aux protéines : On a mesuré par ultrafiltration *in vitro* la liaison de la desloratadine aux protéines plasmatiques humaines. Cette liaison est de l'ordre de 82,8 à 87,2 % pour les concentrations allant de 5 à 400 ng/mL. Avec une telle proportion de liaison aux protéines (fraction libre : 13 %), les interactions par déplacement sont réputées sans incidence clinique.

Effets de la nourriture : Les résultats d'une étude ont montré que la prise de desloratadine à raison d'une dose unique de 7,5 mg au moment d'un repas (petit-déjeuner riche en gras et en calories) n'a pas modifié l'absorption de la desloratadine. Dans le cadre d'une autre étude, le jus de pamplemousse n'a eu aucun effet sur le devenir de la desloratadine.

Interactions médicamenteuses : Deux études contrôlées par placebo d'une durée de 10 jours sur l'administration de doses répétées, menées à triple insu et avec permutation, ont été effectuées après répartition aléatoire des sujets afin de préciser les effets du kétoconazole (n = 24) et de l'érythromycine (n = 24), deux inhibiteurs de l'isoenzyme CYP 3A4, sur les paramètres pharmacocinétiques et l'innocuité du desloratadine sur le plan cardiovasculaire.

Une troisième étude (n = 90) réalisée selon un plan similaire - à l'exception d'une comparaison de groupes parallèles - portait sur l'effet de l'azithromycine (un macrolide du sous-groupe des azilides qui inhibe également le CYP 3A4) sur les paramètres pharmacocinétiques et sur la pharmacodynamie cardiovasculaire de la desloratadine.

Deux autres études à répartition aléatoire des sujets en groupes parallèles prévoyant l'administration de doses répétées ont permis d'observer les effets de la cimétidine (n = 36) et de la fluoxétine (n = 54) sur les paramètres pharmacocinétiques et la pharmacodynamie cardiovasculaire du desloratadine.

L'administration de desloratadine en association avec du kétoconazole a entraîné une augmentation de la C_{max} et de l'ASC de la desloratadine de 29 % et de 21 %, respectivement. Ces hausses se sont établies à 77 % et à 110 %, respectivement pour la 3-hydroxydesloratadine. Par ailleurs, l'administration concomitante d'érythromycine et de desloratadine a également entraîné une augmentation de la C_{max} et de l'ASC de la desloratadine de 24 % et de 14 %, respectivement. Ces hausses se sont chiffrées à 43 % et à 40 %, respectivement pour la 3-hydroxydesloratadine. La prise concomitante d'azithromycine et de desloratadine a entraîné une augmentation de la C_{max} et de l'ASC de la desloratadine de 15 % et de 5 % respectivement. Ces valeurs ont augmenté respectivement de 15 % et de 4 % pour la 3-hydroxydesloratadine. Durant ces études, l'innocuité de la desloratadine n'a pas semblé compromise, de sorte que l'on considère ces hausses plasmatiques dépourvues d'incidence clinique. L'augmentation de la concentration plasmatique de la desloratadine produite par le kétoconazole était peu prononcée comparativement à celle observée avec la loratadine. Ces données portent à croire que l'interaction de la desloratadine avec les inhibiteurs de la CYP 3A4 serait moins marquée. La similitude des concentrations d'érythromycine obtenues dans le cadre de cette étude par rapport à celles obtenues lors d'études antérieures laisse suggérer qu'il est peu probable que la desloratadine inhibe la biotransformation des substrats de la CYP 3A4, lesquels représentent au moins 50 % des médicaments actuellement sur le marché. La prise concomitante de fluoxétine et de desloratadine n'a entraîné aucun changement de l'ASC de la desloratadine et a provoqué une augmentation de 15 % de la C_{max} de la desloratadine. La C_{max} et l'ASC ont augmenté respectivement de 17 % et de 13 % pour la 3-hydroxydesloratadine. La prise concomitante de cimétidine et de desloratadine a entraîné une augmentation de la C_{max} et de l'ASC de la desloratadine de 12 % et de 19 % respectivement. Ces valeurs ont diminué respectivement de 11,2 % et de 2,8 % pour la 3-hydroxydesloratadine.

Par ailleurs, les mesures électrocardiographiques en série n'ont pas fait ressortir de différences notables, que ce soit sur le plan statistique ou clinique, quant aux intervalles QT_c . La variation moyenne de l'intervalle QT_c s'est en effet établie à 5,4 ms et à 2,3 ms pour l'association kétoconazole-desloratadine et pour l'association desloratadine-placebo respectivement ($p = 0,14$;

limite inférieure de l'intervalle de confiance = -7,3; limite supérieure de l'intervalle de confiance = 11). La variation moyenne de l'intervalle QT_c s'est chiffrée à 9,8 ms et à 7,8 ms pour l'association érythromycine-desloratadine et pour l'association desloratadine-placebo respectivement (p = 0,53; limite inférieure de l'intervalle de confiance = -8,4; limite: supérieure de l'intervalle de confiance = 4,5). La variation moyenne de l'intervalle QT_c s'est établie à -4,2 ms et à -6,3 ms pour l'association azithromycine-desloratadine et pour l'association desloratadine-placebo respectivement (p = 0,61).

Dysfonctionnement hépatique : Les paramètres pharmacocinétiques obtenus après l'administration d'une dose unique de desloratadine (7,5 mg) à des sujets présentant une insuffisance hépatique légère, modérée ou grave (n = 4/groupe), telle que définie par le score de Child-Pugh (A, B ou C), ont été comparés à ceux obtenus chez des sujets sains (n = 8), sans signe apparent de dysfonctionnement hépatique. Or, on n'a noté aucune différence majeure à ce chapitre entre les divers groupes de sujets présentant un dysfonctionnement hépatique. En revanche, l'ASC et la C_{max} moyennes ont été jusqu'à 2,4 fois plus élevées chez les sujets présentant un dysfonctionnement hépatique que chez les sujets sains. On a évalué les caractéristiques pharmacocinétiques de la desloratadine chez des sujets présentant une fonction hépatique normale (n = 9) ou une insuffisance hépatique modérée (n = 11) et ayant reçu de la desloratadine à 5 mg une fois par jour, pendant 10 jours. Chez ceux dont la fonction hépatique était altérée, l'exposition à la desloratadine (ASC) pouvait être 3 fois plus élevée que chez les sujets sains. L'exposition à la 3-hydroxydesloratadine s'est révélée similaire chez tous les sujets, qu'ils aient une fonction hépatique normale ou non. Le tableau des réactions défavorables et les électrocardiographies n'ont fait ressortir à ces chapitres aucune différence persistante d'importance clinique chez les sujets présentant une insuffisance hépatique. Comme la hausse de la concentration du médicament est dépourvue de portée clinique, il n'y a pas lieu de procéder à un ajustement de la dose en cas de dysfonctionnement hépatique.

Dysfonctionnement rénal : Une étude de pharmacocinétique a été réalisée à la suite de l'administration d'une dose unique (7,5 mg) de desloratadine à des patients présentant une insuffisance rénale légère (n = 7), modérée (n = 6) ou grave (n = 6) ou devant subir une hémodialyse (n = 6). Seul un faible écart a été noté pour la C_{max} et l'ASC entre les sujets atteints d'insuffisance rénale légère et ceux atteints d'insuffisance rénale modérée. Chez les sujets présentant divers degrés d'insuffisance rénale (y compris ceux qui devaient se soumettre à la dialyse), on a noté une augmentation de l'ASC médiane de la desloratadine (multipliée par un facteur de 1,7 à 2,5) et des fluctuations minimales de la concentration de 3-hydroxydesloratadine. Ni la desloratadine ni la 3-hydroxydesloratadine n'ont été éliminées par hémodialyse. La présence d'une affection rénale n'a pas modifié la proportion de liaison aux protéines plasmatiques de la desloratadine ou de la 3-hydroxydesloratadine. À la lumière des résultats, on constate que les paramètres pharmacocinétiques du médicament n'ont pas été modifiés de façon pertinente sur le plan clinique par rapport aux valeurs de départ chez les patients présentant divers degrés d'insuffisance rénale, y compris les personnes atteintes d'insuffisance grave ou devant être dialysées. En présence d'insuffisance rénale grave, il importe d'employer la desloratadine avec prudence.

Personnes âgées : On a étudié plus précisément la pharmacocinétique de la desloratadine chez les sujets âgés de plus de 65 ans (n = 17) ayant participé à une étude portant sur l'administration

de doses répétées de desloratadine (5 mg/jour x 10 jours). Or, on a noté une majoration de 20 % de l'ASC et de la C_{max} moyennes chez ces sujets comparativement à ceux de moins de 65 ans. La clairance corporelle totale apparente pondérée en fonction du poids était similaire entre les deux groupes d'âge, tandis que la demi-vie d'élimination plasmatique moyenne a été prolongée d'environ 30 % (33,7 heures) chez les sujets de plus de 65 ans. Aucune augmentation de la fréquence des événements indésirables n'a été observée dans ce sous-groupe. Comme ces variations liées à l'âge sont dépourvues d'incidence clinique, il n'y a pas lieu de procéder à un ajustement posologique chez les patients âgés de plus de 65 ans.

Personnes asthmatiques : Au cours de deux études de quatre semaines réalisées chez 924 patients (âgés de 15 à 75 ans) atteints de rhinite allergique saisonnière et d'asthme, on a constaté que l'emploi des comprimés de desloratadine de 5 mg permettait d'atténuer les symptômes, sans pour autant altérer la fonction pulmonaire. Cette observation témoigne de l'innocuité des comprimés de desloratadine dosés à 5 mg lorsqu'ils sont utilisés chez les adultes atteints à la fois de rhinite allergique saisonnière et d'asthme léger ou modéré.

MICROBIOLOGIE

Sans objet.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

On a évalué la toxicité de la desloratadine administrée par voie orale (gavage) et par voie intrapéritonéale chez le rat Sprague-Dawley et la souris CD-1 âgés de 6 semaines. La DL₅₀ estimative de la desloratadine administrée par voie orale et par voie intrapéritonéale était beaucoup plus élevée chez le rat et la souris que la dose recommandée chez l'humain, établie à 5,0 mg/jour. En effet, chez la souris, la DL₅₀ orale correspondait à la dose quotidienne chez l'humain multipliée par 3 530 et, chez le rat, à la dose quotidienne chez l'humain multipliée par 5 490 et plus. En outre, la DL₅₀ intrapéritonéale mesurée chez la souris et le rat correspondait à la dose quotidienne chez l'humain multipliée respectivement par 460 et 680 au moins (tableau 5).

Tableau 5 : DL₅₀ de desloratadine

Espèce	Sexe	Voie d'administration	DL ₅₀ (mg/kg) (Multiple de la dose thérapeutique) ^a
Souris	Mâle	p.o.	353 (3530X)
	Femelle	p.o.	353 (3530X)
Souris	Mâle	i.p.	49 (490X)
	Femelle	i.p.	46 (460X)
Rat	Mâle	p.o.	616 (6160X)
	Femelle	p.o.	549 (5490X)
Rat	Mâle	i.p.	178 (1780X)
	Femelle	i.p.	68 (680X)

p.o. = voie orale (gavage); i.p. – voie intrapéritonéale
^a : En fonction d'une dose thérapeutique projetée de 5,0 mg/jour (0,10 mg/kg pour un patient de 50 kg)

Dans le cadre d'une étude de tolérance à des doses croissantes administrées par voie orale (gavage) effectuée chez de jeunes macaques de Buffon adultes, on a observé des vomissements à la suite de l'ingestion de doses de 23,5 et de 93,75 mg/kg et plus chez le mâle et chez la femelle, respectivement. Ces vomissements se sont produits dans les 15 minutes à 3 heures qui ont suivi l'ingestion du médicament et ont duré tout ce temps dans certains cas. Il n'en demeure pas moins que la dose la plus élevée qui n'a pas provoqué de vomissements chez le mâle (11,75 mg/kg) équivaut à 118 fois la dose recommandée chez l'humain (0,10 mg/kg/jour de desloratadine). Le rapport entre l'exposition générale chez le singe et l'humain s'établit donc à 92 environ, si l'on tient compte d'une moyenne arithmétique de 4,0 ng/mL pour la C_{max} enregistrée chez l'humain après l'administration d'une dose de 5,0 mg/jour de desloratadine.

Toxicité chronique (doses répétées)

Des études de 2 semaines, de 1 mois et de 3 mois ont été réalisées chez le rat avec des doses atteignant 240 mg/kg dans le cas de la première étude pilote de 2 semaines, 8 mg/kg pour la seconde étude de 2 semaines et 120 mg/kg pour les études de 1 et de 3 mois. L'exposition générale à la desloratadine associée à l'administration d'une dose de 60 mg/kg équivaut à celle produite par l'administration d'une dose de 120 mg/kg de loratadine. La dose sans effet observable (DSEO) dans l'étude de 3 mois s'établissait à 3 mg/kg au moins (faible dose), tout en étant inférieure à 30 mg/kg. Dans le cadre de cette même étude, on a observé une mortalité dans les groupes recevant 30, 60 et 120 mg/kg et dans le groupe témoin (120 mg de loratadine/kg). On a en outre constaté une modification des fèces que l'on a attribuée aux effets anticholinergiques de cette classe de médicaments. Des altérations clinicopathologiques ont été notées à la suite de l'administration de doses de desloratadine égales ou supérieures à 30 mg/kg (rapport de l'exposition générale entre l'animal et l'humain de 458 au moins). Ces altérations, qui ont touché les tissus et les organes cibles, ont essentiellement pris la forme d'une vacuolisation, ce qui témoigne de la présence d'une phospholipidose, une manifestation souvent associée aux composés amphiphiles comme la desloratadine et la loratadine. Une hypertrophie hépatocytaire centrolobulaire a été constatée dans les groupes ayant reçu des doses égales ou supérieures à 30 mg/kg de desloratadine et de 120 mg/kg de loratadine. On n'a observé aucune phospholipidose dans le groupe ayant reçu la dose de 3 mg/kg.

On a constaté une nécrose ou une dilatation des tubules rénaux, ou ces deux manifestations à la fois, dans les groupes ayant reçu les doses de desloratadine de 60 mg/kg ou plus (rapport de l'exposition générale entre l'animal et l'humain de 605 au moins) et dans le groupe auquel on avait administré la loratadine à raison de 120 mg/kg (rapport de l'exposition générale à la desloratadine entre l'animal et l'humain de 663 au moins).

On a retrouvé des cylindres urinaires dans les tubules rénaux des mâles qui avaient reçu 60 mg/kg de desloratadine ou 120 mg/kg de loratadine. L'examen des sujets auxquels on avait administré des doses de desloratadine égales ou supérieures à 60 mg/kg ou des doses de 120 mg/kg de loratadine a également révélé la présence d'une dégénérescence des myofibrilles, d'une fibrose musculaire ainsi que des infiltrats mononucléaires dans les muscles. On a retrouvé des débris cellulaires intraluminaux dans les tubes séminifères des testicules chez les mâles qui avaient reçu de la desloratadine à raison de 60 mg/kg ou de la loratadine à raison de 120 mg/kg.

On a constaté une hypospermatogenèse dans les testicules d'au moins 1 mâle faisant partie des sujets auxquels on avait administré 120 mg/kg de loratadine ou des doses de desloratadine égales ou supérieures à 30 mg/kg. Des débris cellulaires intraluminaux ont été retrouvés dans les épидидymes des mâles traités par la loratadine et de ceux qui avaient reçu de la desloratadine à une dose de 30 mg/kg et plus. Une oligospermie était également visible dans les épидидymes d'un mâle qui avait reçu 30 mg/kg de desloratadine, d'un autre qui avait reçu 60 mg/kg de desloratadine, et de certains qui avaient reçu 120 mg/kg de desloratadine ou de loratadine. Toutefois, aucune altération testiculaire n'a été relevée dans l'étude d'une durée de 1 mois ayant porté sur des doses allant jusqu'à 120 mg/kg. Par ailleurs, ces anomalies testiculaires correspondaient à celles déjà observées à la suite de l'administration de loratadine à des doses d'à peine 2 mg/kg chez le rat, la DSEO ayant alors été établie à 1 mg/kg de loratadine après 1 an d'administration. Cet effet sur les testicules de rat a également été constaté avec d'autres antihistaminiques. Dans le cas de la loratadine et de la desloratadine, cet effet n'a été observé que chez le rat. Pendant l'étude de trois mois, l'administration de doses de 120 mg de desloratadine a entraîné une nécrose des cellules de la granulosa des ovaires de nombreuses femelles; il en a été de même chez certaines femelles ayant reçu 120 mg/kg de loratadine. L'utérus de certaines femelles ayant reçu 60 mg/kg de desloratadine de même que celui de nombreuses femelles traitées par 120 mg/kg de desloratadine ou de loratadine était immature.

Cinq études plus ou moins longues (7 jours, 2 semaines, 1 mois [2 études] et 3 mois) ont été effectuées chez le singe. Des doses de desloratadine atteignant 12 mg/kg (rapport de l'exposition générale entre l'animal et l'humain de 182 au moins) ont été bien tolérées durant des périodes d'administration allant jusqu'à 3 mois; cette dose a été la DSEO dans les études de 1 mois. Les doses égales ou supérieures à 36 mg/kg (rapport de l'exposition générale entre l'animal et l'humain de 842 au moins) ont provoqué des vomissements pendant la deuxième étude de 1 mois.

Le 36^e jour de l'étude de trois mois, la dose la plus élevée de desloratadine (18 mg/kg) a été portée à 24 mg/kg, et celle de loratadine (22 mg/kg), à 72 mg/kg. Les animaux ont présenté certains signes cliniques, notamment une diminution ou une suppression de l'émission de fèces, une distension abdominale, une posture recroquevillée ou de la léthargie, à la dose de 18/24 mg/kg de desloratadine (rapport de l'exposition générale entre l'animal et l'humain de 953 au moins) et de 22/72 mg/kg de loratadine (rapport de l'exposition générale entre l'animal et l'humain de 1 147 au moins) que l'on a attribués aux effets anticholinergiques de cette classe de médicaments. Dans les groupes ayant reçu 18/24 mg/kg de desloratadine ou 22/72 mg/kg de loratadine, on a observé une baisse de la concentration sérique de cholestérol et de phosphatases alcalines. Une analyse des données histopathologiques recueillies chez les sujets qui avaient reçu la dose de 18/24 mg/kg de desloratadine porte à croire que cette dose produit une phospholipidose similaire à celle produite par la dose de 22/72 mg/kg de loratadine. On n'a pas noté de signe de phospholipidose à la suite de l'administration d'une dose de 6 mg/kg de desloratadine. Aucune altération testiculaire n'a été constatée chez le singe à la suite de l'administration d'une dose de 18/24 mg/kg de desloratadine ou de 22/72 mg/kg de loratadine durant 3 mois. Pendant cette étude de 3 mois, le seul effet observé avec la dose de 12 mg/kg de desloratadine a été une vacuolisation des glandes salivaires et des poumons. On a établi la DSEO à 6 mg/kg (rapport de l'exposition générale entre l'animal et l'humain de 204 au moins). Les études de toxicité ont montré que les DSEO établies chez les animaux correspondaient à des

niveaux d'exposition extrêmement élevés chez l'humain, ce qui confère un bilan d'innocuité acceptable à la desloratadine (tableau 6).

Tableau 6 : Exposition générale à la desloratadine chez des animaux à la suite de l'administration répétée de desloratadine par voie orale

Espèce	Étude	Voie d'administration DSEO (mg/kg)	Sexe	ASC _(0-24 h) (ng•h/mL)	Rapport de l'exposition entre l'animal et l'humain (pour une dose de 5 mg/jour chez l'humain)
Rat	étude de toxicité de 3 mois (57 ^e jour)	Gavage 3	M	1 950	34
			F	1 890	33
Singe	étude de toxicité de 2 semaines (14 ^e jour)	Gavage 6,5	M,F ^a	5 115	90
Singe	étude de toxicité de 1 mois (15 ^e jour)	Gavage 12	M,F	10 388	182
Singe	étude de toxicité de 1 mois répétée (15 ^e jour)	Gavage 12	M,F	16 002	281
Singe	étude de toxicité de 3 mois (57 ^e jour)	Gavage 6	M,F	11 623	204

^a : M,F rend compte des valeurs obtenues pour les femelles et les mâles ensemble.

Pouvoir carcinogène

Comme la biotransformation de la loratadine sous-entend une exposition à la desloratadine chez les animaux et chez l'humain, les études ayant porté sur le pouvoir carcinogène de la loratadine se sont donc trouvées à évaluer, par la même occasion, le risque de carcinogénicité associé à la desloratadine.

Dans le cadre d'une étude de 18 mois, sur le pouvoir carcinogène réalisée chez la souris et d'une de 2 ans effectuée chez le rat, la loratadine a été administrée dans la nourriture à des doses pouvant atteindre 40 mg/kg/jour (souris) et 25 mg/kg/jour (rat). Les paramètres pharmacocinétiques ont été mesurés afin de déterminer le degré d'exposition de ces animaux à la desloratadine de même qu'à la loratadine. L'ASC de la desloratadine a montré que l'exposition des souris à ce métabolite après l'administration d'une dose de 40 mg/kg/jour de loratadine était 33 fois plus élevée que celle des humains recevant la dose quotidienne maximale de desloratadine recommandée pour administration par voie orale. L'exposition à la desloratadine de rats ayant reçu de la loratadine à raison de 25 mg/kg/jour était 123 fois supérieure à celle des humains recevant la dose recommandée la plus élevée de desloratadine (5 mg/jour). On a retrouvé chez les souris mâles soumises à la dose de 40 mg/kg/jour de loratadine un taux de tumeurs hépatocellulaires (adénomes et carcinomes réunis) nettement plus élevé que chez les témoins suivis parallèlement. Chez le rat, on a également retrouvé une fréquence sensiblement plus élevée de tumeurs hépatocellulaires (adénomes et carcinomes réunis) parmi les mâles traités par 10 mg/kg/jour et parmi les mâles et les femelles traités par 25 mg/kg/jour. Les tumeurs du foie observées dans les études sur le pouvoir carcinogène de la loratadine ont été attribuées à des mécanismes non génotoxiques observés uniquement avec les fortes doses de loratadine; par conséquent, on a considéré que ces constatations étaient dénuées de portée clinique chez

l'humain traité par les doses thérapeutiques recommandées, que ce soit de loratadine ou de desloratadine.

Pouvoir mutagène

Les analyses de mutagenèse sur la desloratadine n'ont pu mettre en évidence de pouvoir mutagène dans une épreuve de mutation inverse (épreuve de mutagenèse microsomique sur les cellules de mammifères avec *Salmonella* et *E. coli*), ni dans deux épreuves de recherche d'aberrations chromosomiques (l'une portant sur le pouvoir clastogène sur des lymphocytes humains de sang périphérique et l'autre, sur le micronoyau de moelle osseuse de souris).

Effets toxiques sur la reproduction

Chez le rat, on n'a observé aucune altération de la fertilité des femelles avec des doses atteignant 24 mg/kg/jour et correspondant à une exposition générale au moins 506 fois supérieure à celle produite par l'administration de la plus haute dose thérapeutique de desloratadine recommandée chez l'humain. Dans une étude distincte, portant également sur le rat, une diminution de la fertilité des mâles a été déduite d'après le taux de gravidité moins élevé des femelles. Cette baisse de fertilité s'est accompagnée d'une diminution du nombre et de la motilité des spermatozoïdes et d'altérations histopathologiques des testicules, lesquelles sont survenues à la suite de l'administration par voie orale d'une dose de desloratadine de 12 mg/kg (exposition générale environ 175 fois supérieure à celle qui suit l'administration de la dose maximale de desloratadine recommandée chez l'humain). Bien qu'on n'ait pas noté d'effet général sur la motilité ni sur la concentration moyenne des spermatozoïdes, quelques rats ayant reçu de la desloratadine à une dose de 3 mg/kg/jour présentaient des altérations testiculaires concordant avec celles observées antérieurement avec la loratadine, dont la DSEO s'était alors établie à 1 mg/kg/jour après 1 an d'administration. L'administration d'une dose de 3 mg/kg/jour se traduisant chez le rat par une concentration plasmatique (ASC) 34 fois plus élevée que celle obtenue chez des humains recevant la dose thérapeutique maximale de desloratadine n'a eu aucun effet sur la fertilité. On a également rapporté ces altérations testiculaires chez des rats qui avaient reçu d'autres antihistaminiques, mais comme c'est le cas avec la desloratadine et la loratadine, cet effet ne s'est pas manifesté chez d'autres espèces d'animaux de laboratoire et semble donc être propre au rat.

RÉFÉRENCES

1. Agrawal DK. Pharmacology and clinical efficacy of desloratadine as an ant-allergic and anti-inflammatory drug. *Exp. Opin. Invest. Drugs.* 10, 547-560;2001.
2. Bachert C. Decongestant efficacy of desloratadine in patients with seasonal allergic rhinitis. *Allergy, Supplement* 65. 56,14-20;2001.
3. Bachert C. The role of histamine in allergic disease: reappraisal of its inflammatory potential. *Allergy.* 57: 287-296; 2002.
4. Bachert C. A Review of the Efficacy of Desloratadine, Fexofenadine, and Levocetirizine in the Treatment of Nasal Congestion in Patients with Allergic Rhinitis. *Clin Therapeutics.* 31(5): 921-44; 2009.
5. Baena-Cagnani C.E. Desloratadine activity in concurrent seasonal allergic rhinitis and asthma. *Allergy.* 56, 21-27; 2001.
6. Berger WE, Schenkel EJ, Mansfield LE. Safety and efficacy of desloratadine 5 mg in asthma patients with seasonal allergic rhinitis and nasal congestion. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 89(5): 485-91; 2002.
7. Berger WE, Lumry WR, Meltzer EO and Pearlman DS. Efficacy of desloratadine, 5 mg, compared with fexofenadine, 180 mg, in patients with symptomatic seasonal allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc.* 24(3): 214-23; 2006.
8. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, *et al.* Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN* and AllerGen**). *Allergy.* 63 (Suppl 86): 8-160; 2008.
9. Day J. Pros and cons of the use of antihistamines in managing allergic rhinitis. *J All Clin Immunol* 103:S395-399, 1999.
10. Geha RS, Meltzer,EO: Desloratadine : A new, nonsedating, oral antihistamine. *J Allergy Clin Immunol.* 107, 752-762;2001.
11. Grob JJ, Auquier P, Dreyfus I, and Ortonne JP. Quality of life in adults with chronic idiopathic urticaria receiving desloratadine: a randomized, double-blind, multicentre, placebo-controlled study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 22(1): 87-93; 2008.
12. Gupta S, Banfield C, Kantesaria B et al. Pharmacokinetic and Safety Profile of Desloratadine and Fexofenadine When Coadministered with Azithromycin: A

- Randomized, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study. *Clinical Therapeutics*. 23,451-466; 2001.
13. Henz BM: The pharmacological profile of desloratadine: a review. *Allergy, Supplement* 65. 56:7-13; 2001.
 14. Juhlin L. Inhibition of cold urticaria by desloratadine. *J Derm Treat*. 15:51-54; 2004.
 15. Kaplan AP, Gray L, Shaff RE, Horakova Z, and Beaven MA. *In vivo* studies of mediator release in cold urticaria and cholinergic urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 55:394-402; 1975.
 16. Kennard CD, Ellis CN. Pharmacological therapy for urticaria. *J Am Acad Dermatol* 25:176-189, 1991.
 17. Kim K, Sussman G, Hebert J, William Lumry W, Lutsky B, and Gates D. Desloratadine therapy for symptoms associated with perennial allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 96:460-5, 2006.
 18. Kreutner W, Hey JA, Anthes J et al. Preclinical pharmacology of desloratadine, a selective and nonsedating histamine H1 receptor antagonist. 1st communication: receptor selectivity, antihistamine activity and antiallergic effects. *Arzneim.-Forsch./Drug Res*. 50 (I), 345-352;2000.
 19. Kreutner W, Hey JA, Chiu P et al. Preclinical pharmacology of desloratadine, a selective and nonsedating histamine H1 receptor antagonist. 2nd communication: Lack of central nervous system and cardiovascular effects. *Arzneim.-Forsch./Drug Res*. 50 (I), 441-448;2000.
 20. Lachapelle JM, Decroix J, Henrijean A, Roquet-Gravy PP, De Swerd A, Boonen H, Lecuyer M, Suys E, Speelman G, and Vastesaeger N. Desloratadine 5 mg once daily improves the quality of life of patients with chronic idiopathic urticaria. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 20(3):288-92, 2006.
 21. McClellan K, Jarvis B; Desloratadine. *Drugs* 2001; 61 (6): 789-796.
 22. Meltzer E. Comparative safety of H1 antihistamines. *Ann Allergy* 67:625, 1991.
 23. Meltzer EO, Prenner BM, Nayak A, et al: Efficacy and tolerability of once-daily 5 mg desloratadine, an H1-receptor antagonist, in patients with seasonal allergic rhinitis. *Clin Drug Invest*. 21, 25-32; 2001.

24. Meltzer EO, Jalowayski AA, Vogt K, Iezzoni D, and Harris AG. Effect of desloratadine therapy on symptom scores and measures of nasal patency in seasonal allergic rhinitis: results of a single-center, placebo-controlled trial. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 96:363-68, 2006.
25. Monroe E, Finn A, Patel P, Guerrero R, Ratner P, and Bernstein D. Efficacy and safety of desloratadine 5 mg once daily in the treatment of chronic idiopathic urticaria: A double-blind, randomized, placebo controlled trial*. *J Am Acad Dermatol.* 48:535-41, 2003.
26. Monroe EW. The role of antihistamines in the treatment of chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 86:662-665, 1990.
27. Nayak A.S., Schenkel E. Desloratadine reduces nasal congestion in patients with intermittent allergic rhinitis. *Allergy* 56, 1077-1080; 2001
28. Naclerio RM. Allergic rhinitis, *N Engl J Med* 325:860-869, 1991.
29. Nettis E, Colanardi MC, Soccio AL, Ferrannini A, and Vacca A. Desloratadine in combination with montelukast suppresses the dermographometer challenge test papule, and is effective in the treatment of delayed pressure urticaria: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Dermatol.* 155:1279-1282; 2006.
30. Ortonne JP, Grob, JJ, Pascal Auquier P, and Dreyfus I. Efficacy and Safety of Desloratadine in Adults with Chronic Idiopathic Urticaria: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Trial. *Am J Clin Dermatol.* 8(1):37-42, 2007.
31. Pradalier A, Neukirch C, Dreyfus I, and Devillier P. Desloratadine improves quality of life and symptom severity in patients with allergic rhinitis. *Allergy.* 62:1331-34, 2007.
32. Ring J, Hein R, Gauger A, Bronsky E, Miller B, et al: Once-daily desloratadine improves the signs and symptoms of chronic idiopathic urticaria: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Intl J Dermatol.* 40:1-5; 2001.
33. Salmun LM and Lorber R. 24-hour efficacy of once-daily desloratadine therapy in patients with seasonal allergic rhinitis [ISRCTN32042139]. *BMC Family Practice.* 3:1- 6, 2002.
34. Siebenhaar F, Degener F, Zuberbier T, Martus P, Maurer M. Up-dosing of desloratadine results in better improvement of temperature and exposure time thresholds in patients with cold urticaria. *Allergy.* 63 (Suppl 88):539; 2008.
35. Zuberbier T. Urticaria. *Allergy.* 58:1224-1234; 2003.

36. Zuberbier T, Ifflander J, Semmler C, Henz BM. Acute urticaria: clinical aspects and therapeutic responsiveness. *Acta Derm Venereol.* 76:295-297; 1996.
37. Zuberbier T, Bendslev-Jensen C, Canonica W, Grattan CEH, Greaves MW, Henz BM, et al. EAACI/GA²LEN/EDF guideline: definition, classification and diagnosis of urticaria. *Allergy.* 61:316-320; 2006.
38. Zuberbier T, Bendslev-Jensen C, Canonica W, Grattan CEH, Greaves MW, Henz BM, et al. EAACI/GA²LEN/EDF guideline: management of urticaria. *Allergy.* 61:321-331; 2006.
39. Monographie du produit AERIUS^{MD}, comprimés de desloratadine (Bayer inc., Consumer Care), Date de révision: 13 avril 2015, Numéro de contrôle : 182465.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

DESLORATADINE CONTRÔLE DES ALLERGIES Comprimés de desloratadine, 5 mg

Ce dépliant constitue la troisième et dernière partie de la « monographie de produit » publiée par suite de l'homologation de DESLORATADINE CONTRÔLE DES ALLERGIES 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 DESLORATADINE CONTRÔLE DES ALLERGIES. Pour toute autre question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

Les comprimés **DESLORATADINE CONTRÔLE DES ALLERGIES** procurent:

- un soulagement rapide et durant 24 heures des allergies saisonnières (aux arbres, aux graminées, au pollen et à l'herbe à poux) et des allergies se manifestant n'importe quand dans l'année (aux acariens de la poussière, aux phanères des animaux et aux moisissures) qui causent des symptômes comme la congestion nasale, les éternuements, l'écoulement nasal, les démangeaisons nasales, le nez bouché, les démangeaisons du palais, des oreilles ou de la gorge ainsi que la toux allergique, le picotement des yeux, la rougeur des yeux et le larmoiement;
- un soulagement rapide des problèmes de peau causés par les allergies, comme la démangeaison de la peau et l'urticaire.

Les effets de ce médicament :

La desloratadine est un produit dont les multiples effets ont été éprouvés. Son action anti-allergique et ses propriétés anti-inflammatoires procurent un moyen de défense multiple contre les symptômes d'allergie. DESLORATADINE CONTRÔLE DES ALLERGIES est un antihistaminique à action de longue durée qui bloque l'action de l'histamine.

Ce médicament a des propriétés anti-inflammatoires qui aident également en réduisant l'enflure et les symptômes qui y sont liés, comme la congestion nasale, la rougeur et l'urticaire.

En général, les gens ressentent un soulagement de leurs symptômes d'allergies dans les 75 minutes qui suivent la prise de DESLORATADINE CONTRÔLE DES ALLERGIES.

Le soulagement des symptômes persiste pendant 24 heures.

DESLORATADINE CONTRÔLE DES ALLERGIES ne cause pas de somnolence.

DESLORATADINE CONTRÔLE DES ALLERGIES peut être utilisé par des personnes atteintes d'asthme léger ou modéré.

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

Il ne faudrait pas utiliser la desloratadine :

- si vous êtes allergique à la desloratadine ou à tout autre ingrédient du produit (voir « Les ingrédients non médicinaux sont ») ;
- si vous êtes enceinte ou si vous allaitez.

L'ingrédient médicinal est :

La desloratadine

Les ingrédients non médicinaux sont :

Amidon pré-gélatinisé, cellulose microcristalline, dioxyde de titane, hypromellose, FD&C n°2 sur substrat d'aluminium, lactose, oxyde de magnésium, polyéthylène glycol et stéarate de zinc.

La présentation :

Comprimé : 5 mg.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions sérieuses

- Si vous êtes atteint(e) d'une maladie grave du foie ou des reins, vous devez en informer votre médecin

AVANT d'utiliser DESLORATADINE CONTRÔLE DES ALLERGIES, parlez avec votre médecin ou votre pharmacien si:

- vous avez une grave maladie du foie ;
- vous avez une grave maladie des reins ;
- **une allergie à ce médicament ou à ses ingrédients ou aux composants de son contenant.**

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aucune interaction n'a été notée entre la desloratadine et les médicaments qui ont été étudiés.

Si vous prenez quelque médicament que ce soit, il est important d'en parler à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre DESLORATADINE CONTRÔLE DES ALLERGIES.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Posologie habituelle:

Adultes et adolescents (12 ans ou plus) : Prendre un comprimé par jour avec de l'eau, avec ou sans nourriture.

Surdose :

En cas 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 prévue, ne vous inquiétez pas; prenez-la au moment où vous vous en souviendrez. Ne prenez pas plus d'une dose par période de 24 heures.

EFFETS INDÉSIRABLES ET MESURES À PRENDRE

En plus des effets thérapeutiques recherchés, la desloratadine pourrait avoir des effets indésirables.

Parmi les effets indésirables pouvant se produire, on compte la sécheresse de la bouche, la fatigue et les maux de tête.

EFFETS INDÉSIRABLES GRAVES – FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacie
	Seulement pour les effets indésirables graves	Dans tous les cas	
Rare	Réaction allergique (éruption cutanée, difficulté à respirer)		√
Très rare	Battements de coeur rapides ou palpitations		√
	Agitation avec augmentation du mouvement corporel		√
	Convulsions		√
	Mauvais fonctionnement du foie – ex. : inflammation du foie (apparition d'une jaunisse – coloration jaune de la peau)		√
Enfants – Peu fréquent	Infection des voies urinaires		√
	Fièvre, maux de tête, infections virales, varicelle et éruptions cutanées		√

Cette liste d'effets indésirables n'est pas complète. En cas d'effet inattendu ressenti lors de la prise de DESLORATADINE CONTRÔLE DES ALLERGIES, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conservez entre 15° et 30°C.
Protéger de l'humidité excessive.
Conserver les plaquettes alvéolées dans leur boîte.

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

SIGNALISATION DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

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, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345;
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir
 - par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678- 6789
 - par la poste au: Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701E
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffect^{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 obtenir ce document et la monographie complète du produit, rédigés pour les professionnels de la santé, en communiquant avec DOMINION PHARMACAL, au 1-888-550-6060.

Ce dépliant a été préparé par
DOMINION PHARMACAL
Montréal, Canada
H4P 2T4

www.pharmascience.com

Dernière révision: 10 juillet 2017