PRODUCT MONOGRAPH

CLARITIN® ALLERGY + SINUS EXTRA STRENGTH

Modified-Release Caplets
(loratadine 10 mg/pseudoephedrine sulfate 240 mg)

Histamine H_1 receptor antagonist/Sympathomimetic amine

Bayer Inc.
2920 Matheson Blvd. E
Mississauga, ON
L4W 5R6

DATE OF REVISION:
May 3rd, 2019

Control number: 225242

® TM see www.bayer.ca/tm-mc

Table of Contents

PART I: HEALTH PROFESSIONAL INFORMATION 3
THERAPEUTIC CLASSIFICATION 3
ACTIONS AND CLINICAL PHARMACOLOGY 3
INDICATIONS AND CLINICAL USES 5
CONTRAINDICATIONS 5
PRECAUTIONS 5
ADVERSE REACTIONS 9
SYMPTOMS AND TREATMENT OF OVERDOSAGE 10
DOSAGE AND ADMINISTRATION 11

PART II: SCIENTIFIC INFORMATION 13
PHARMACEUTICAL INFORMATION 13
AVAILABILITY OF DOSAGE FORM 14
PHARMACOLOGY 15
TOXICOLOGY 19
REFERENCES 21

PART III: CONSUMER INFORMATION 23

PRODUCT MONOGRAPH

NAME OF DRUG

CLARITIN® ALLERGY + SINUS EXTRA STRENGTH
Modified-Release Caplets

(loratadine 10 mg/pseudoephedrine sulfate 240mg)

PART I: HEALTH PROFESSIONAL INFORMATION

THERAPEUTIC CLASSIFICATION

Histamine H_1 receptor antagonist/Sympathomimetic Amine

ACTIONS AND CLINICAL PHARMACOLOGY

Loratadine is a long-acting tricyclic antihistamine with selective peripheral H_1 receptor antagonistic activity. It exhibits a dose-related inhibition of the histamine-induced skin wheal and flare response in humans which is rapid in onset, is apparent at two hours and persists throughout the 24 hour observation period (Roman et al. 1986). Single oral doses up to 160 mg and repeat daily doses of 40 mg for up to 13 weeks were well tolerated with the incidence of sedation and dry mouth being no different from placebo.

^{14}C-loratadine is rapidly absorbed reaching Cmax values (4.7, 10.8 and 26.1 ng/mL) at 1.5, 1.0 and 1.3 hours for the 10, 20 and 40 mg dose, respectively. The loratadine elimination half-life (T-1/2ß) ranged from 7.8-11.0 hours.

Descarboethoxy-loratadine, the major active metabolite, reached Cmax values (4.0, 9.9 and 16.0 ng/mL) at 3.7, 1.5 and 2.0 hours after a dose of 10, 20 and 40 mg, respectively. Its T-1/2ß ranged from 17 to 24 hours. The accumulation indices, calculated by Cmax and the area under the curve (AUC) ratios did not change after the 5th day, indicating little or no accumulation of

either loratadine or its metabolite after a multiple once per day dosage regimen. The T-1/2ß at steady state levels for loratadine and its active metabolite were 14.4 and 18.7 hours, respectively, similar to that reported following a single oral dose (Hilbert et al. 1987).

Approximately 82% of the ^{14}C-loratadine dose is excreted in the urine (40%) and feces (42%) over a 10-day period. Approximately 27% of the dose is eliminated in the urine during the first 24 hours largely in the conjugated form. Unchanged drug is present only in trace quantities in the urine and the active metabolite descarboethoxyloratadine represents only 0.4 to 0.6% of the administered loratadine dose.

Pseudoephedrine, one of the naturally occurring alkaloids of Ephedra and an orally administered vasoconstrictor, produces a gradual but sustained decongestant effect facilitating shrinkage of congested mucosa in upper respiratory areas. The mucous membrane of the respiratory tract is decongested through the action of the sympathetic nerves.

A drug interaction cross-over study was performed to compare CLARITIN® ALLERGY + SINUS EXTRA STRENGTH modified-release caplets to the individual components (loratadine 10 mg and pseudoephedrine sulfate 240 mg). Coadministration of loratadine did not affect the bioavailability of pseudoephedrine. Similarly, coadministration of pseudoephedrine did not affect the pharmacokinetics of descarboethoxyloratadine although it resulted in the slightly higher (8%) bioavailability of loratadine: Cmax=2.79 ng/mL when administered in combination versus Cmax=2.55 ng/mL when administered alone. This is not considered to be of clinical significance.

Another study was conducted to characterize and compare the pharmacokinetic profile of loratadine, descarboethoxyloratadine and pseudoephedrine following oral administration of CLARITIN® ALLERGY + SINUS EXTRA STRENGTH given once daily and CLARITIN® ALLERGY + SINUS (loratadine 5 mg / pseudoephedrine sulfate 120 mg) given every 12 hours. The results of this study show that after multiple doses to steady state, CLARITIN® ALLERGY

+ SINUS EXTRA STRENGTH and the CLARITIN® ALLERGY + SINUS comparator were equivalent with respect to the bioavailability of loratadine and descarboethoxyloratadine (based on AUC), and bioequivalent for pseudoephedrine.

INDICATIONS AND CLINICAL USES

CLARITIN® ALLERGY + SINUS EXTRA STRENGTH (loratadine 10 mg/pseudoephedrine sulfate 240 mg) modified-release caplets are indicated for the fast and long-lasting relief of symptoms associated with allergic rhinitis, including nasal congestion, sinus pressure and sinus congestion, sneezing, postnasal drip/discharge and tearing and redness of the eyes. They are intended for short-term use only unless taken under medical supervision.

CONTRAINDICATIONS

CLARITIN® ALLERGY + SINUS EXTRA STRENGTH (loratadine 10 mg/pseudoephedrine sulfate 240 mg) modified-release caplets are contraindicated in those patients who have shown sensitivity or idiosyncrasy to their components including the metabolite Descarboethoxy-loratadine, to adrenergic agents or to other drugs of similar chemical structures. They are also contraindicated in patients receiving MAO inhibitor therapy or within 14 days of discontinuing such treatment and in patients with narrow-angle glaucoma, urinary retention, hypertension, severe coronary artery disease and hyperthyroidism.

PRECAUTIONS

General

Sympathomimetics should be used with caution in patients with stenosing peptic ulcer, pyloroduodenal obstruction, prostatic hypertrophy or bladder neck obstruction, cardiovascular disease, increased intraocular pressure or diabetes mellitus.

Sympathomimetics should be used with caution in patients receiving digitalis.

Sympathomimetics may cause central nervous system (CNS) stimulation and convulsions or cardiovascular collapse with accompanying hypotension.

Patients with severe liver impairment should be administered a lower initial dose because they may have reduced clearance of loratadine. For CLARITIN® ALLERGY + SINUS EXTRA STRENGTH, an initial dose of one caplet every other day is recommended.

Patients who have a history of difficulty in swallowing tablets or who have upper gastrointestinal narrowing or abnormal esophageal peristalsis should not use this product.

Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP), a form of severe skin reaction, may occur with pseudoephedrine-containing products in isolated cases. If signs and symptoms such as the sudden occurrence of small (generalized) pustules, erythema, or fever are observed, patients should discontinue using the drug.

Use in Elderly

In patients 60 years of age or older, sympathomimetics are also more likely to cause adverse reactions such as confusion, hallucination, convulsions, CNS depression and death. Consequently, caution should be exercised when administering a long-acting formulation to this patient group.

Dependence Liability

There are no data available to indicate that abuse or dependency occurs with loratadine.

Pseudoephedrine sulfate, like other CNS stimulants, has been abused. At high doses, subjects commonly experience mood elevation, decreased appetite and a sense of increased energy, physical strength, mental capacity and alertness. Anxiety, irritability and loquacity also have been reported. With continued use, tolerance develops; the user increases the dose and ultimately toxicity occurs. Depression may follow rapid withdrawal.

Use in Children

Safety and efficacy of CLARITIN ®ALLERGY + SINUS EXTRA STRENGTH modified-release caplets in children younger than 12 years of age have not yet been established.

Use in Obstetrics

The safe use of CLARITIN® ALLERGY + SINUS EXTRA STRENGTH modified-release caplets during pregnancy or lactation has not been established and is therefore not recommended for use in pregnant or nursing mothers.

Nursing Mothers

Loratadine and its active metabolite are eliminated in the breast milk of lactating women with milk concentrations being similar to plasma concentrations. Through 48 hours after dosing, only 0.029% of the loratadine dose is eliminated in the milk as unchanged loratadine and its active metabolite, descarboethoxyloratadine.

Pseudoephedrine has been reported to be excreted into breast milk of lactating women. The use of CLARITIN® ALLERGY + SINUS EXTRA STRENGTH modified-release caplets in nursing mothers is therefore not recommended.

Long-Term use

Because of the lack of experience with long-term use of this drug, its use should be limited to three months unless recommended by a physician.

Drug Interactions

When administered concomitantly with alcohol, loratadine has no potentiating effect as measured by psychomotor performance studies.

When sympathomimetic drugs are given to patients receiving monoamine oxidase inhibitors (MAO), hypertensive reactions, including hypertensive crises, may occur. The antihypertensive effects of methyldopa, mecamylamine, reserpine and veratrum alkaloids may be reduced by sympathomimetics. Beta-adrenergic blocking agents may also interact with sympathomimetics. Increased ectopic pacemaker activity can occur when pseudoephedrine sulfate is used concomitantly with digitalis. Antacids increase the rate of pseudoephedrine sulfate absorption; kaolin decreases it. The antibacterial agent, furazolidone, is known to cause a dose-related inhibition of MAO. Although there are no reports of a hypertensive crisis caused by the concurrent administration of pseudoephedrine and furazolidone, they should not be taken together. Care should be taken in the administration of CLARITIN® ALLERGY + SINUS EXTRA STRENGTH concomitantly with other sympathomimetic amines because the combined effects on the cardiovascular system may be harmful to the patient.

Increase in plasma concentrations of loratadine have been reported after concomitant use with ketoconazole, erythromycin or cimetidine in controlled clinical trials, but without clinically significant changes (including electrocardiographic). Other drugs known to inhibit hepatic metabolism should be coadministered with caution until definitive interaction studies can be completed.

Drug/Laboratory Test Interactions:

Loratadine should be discontinued approximately 48 hours prior to skin testing procedures since antihistamines may prevent or diminish otherwise positive reactions to dermal reactivity indicators.

ADVERSE REACTIONS

Adverse experiences reported during the study with CLARITIN® ALLERGY + SINUS EXTRA STRENGTH (loratadine 10 mg/pseudoephedrine sulfate 240 mg) modified-release caplets, administered once daily, were similar to those previously encountered during treatment with CLARITIN® ALLERGY + SINUS tablets (loratadine 5 mg/pseudoephedrine sulfate 120 mg), administered twice daily. No unusual or unexpected adverse events were reported.

In clinical studies, the most frequently reported adverse events associated with CLARITIN® ALLERGY + SINUS EXTRA STRENGTH modified-release caplets were headache, dry mouth, insomnia and somnolence.

Table 1

Number (%) of Patients Reporting Adverse Experiences (probably or possibly related to treatment) ≥5% incidence during treatment with CLARITIN® ALLERGY + SINUS EXTRA STRENGTH modified-release caplets, Loratadine, Pseudoephedrine sulfate or placebo in clinical studies.

Adverse Experience	CLARITIN® ALLERGY + SINUS EXTRA STRENGTH	Loratadine	Pseudoephedrine Sulfate	Placebo
	(N=583)	(N=217)	(N=220)	(N=370)
Dry Mouth	55 (9)	7(3)	16(7)	11(3)
Headache	53 (9)	21(10)	21(10)	39(11)
Insomnia	38 (7)	2(1)	17(8)	4(1)
Somnolence	47 (8)	9(4)	9(4)	14(4)

Rarely reported events in decreasing order of frequency included dizziness, fatigue, anorexia, nervousness, nausea, epistaxis, rhinitis, lacrimal gland disorder, asthenia, hyperkinesia, constipation, dyspepsia, palpitation, tachycardia, thirst, agitation, irritability, coughing, dyspnea, nasal irritation, and pharyngitis.

With exception of headache, which was occasionally severe, most of the adverse events associated with CLARITIN® ALLERGY + SINUS EXTRA STRENGTH modified-release caplets were mild to moderate in severity.

During the marketing of loratadine, alopecia, anaphylaxis (including angioedema), abnormal hepatic function, dizziness, palpitations and tachycardia have been reported rarely.

Very rare adverse events include convulsions or seizures which have been reported during the post-marketing of loratadine.

There were rare postmarketing reports of mechanical upper gastrointestinal tract obstruction in patients taking the original round tablet formulation of CLARITIN® ALLERGY + SINUS EXTRA STRENGTH. In many of these cases, patients have had a history of difficulty in swallowing tablets, or had known upper gastrointestinal narrowing or abnormal esophageal peristalsis.

SYMPTOMS AND TREATMENT OF OVERDOSAGE

In the event of overdosage, treatment, which should be started immediately, is symptomatic and supportive. Discontinuation of use, gastric lavage and support vital functions are advised.

Manifestations

Somnolence, tachycardia and headache have been reported with overdoses of loratadine.

Symptoms associated with overdoses of sympathomimetics may vary from CNS depression (sedation, apnea, diminished mental alertness, cyanosis, coma, cardiovascular collapse) to stimulation (insomnia, hallucination, tremors or convulsions) to death. Other signs and symptoms may be euphoria, excitement, tachycardia, palpitations, thirst, perspiration, nausea, dizziness, tinnitus, ataxia, blurred vision and hypertension or hypotension. Stimulation is

particularly likely in children, as are atropine-like signs and symptoms (dry mouth; fixed, dilated pupils; flushing; hyperthermia; and gastrointestinal symptoms).

In large doses sympathomimetics may give rise to giddiness, headache, nausea, vomiting, sweating, thirst, tachycardia, precordial pain, palpitations, difficulty in micturition, muscular weakness and tenseness, anxiety, restlessness and insomnia. Many patients can present a toxic psychosis with delusions and hallucinations. Some may develop cardiac arrhythmias, circulatory collapse, convulsions, coma and respiratory failure.

Treatment

Adsorption of any drug in the stomach may be attempted by the administration of activated charcoal as a slurry with water. Gastric lavage should be considered. Physiologic saline solution is the lavage solution of choice, particularly in children. In adults, tap water can be used; however, as much as possible of the amount administered should be removed before the next instillation. Saline cathartics draw water into the bowel by osmosis and therefore may be valuable for their action in rapid dilution of bowel content. Loratadine is not removed by hemodialysis, it is not known if loratadine is removed by peritoneal dialysis. After emergency treatment, the patient should continue to be medically monitored.

Treatment of the signs and symptoms of overdosage is symptomatic and supportive. Stimulants (analeptic agents) should not be used. Vasopressors may be used to treat hypotension. Short-acting barbiturates, diazepam or paraldehyde may be administered to control seizures. Hyperpyrexia, especially in children, may require treatment with tepid water sponge baths or hypothermic blanket. Apnea is treated with ventilatory support.

DOSAGE AND ADMINISTRATION

Adults and children 12 years of age and over:

One CLARITIN® ALLERGY + SINUS EXTRA STRENGTH (loratadine 10 mg/pseudoephedrine sulfate 240mg) modified-release caplet once daily taken whole with a glass

of water, preferably upon waking. CLARITIN® ALLERGY + SINUS EXTRA STRENGTH may be taken without regard to mealtime.

Patients who have a history of difficulty in swallowing tablets or who have upper gastrointestinal narrowing or abnormal esophageal peristalsis should not use this product (see PRECAUTIONS and ADVERSE REACTIONS).

PART II: SCIENTIFIC INFORMATION

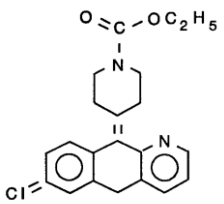
PHARMACEUTICAL INFORMATION

Drug substance

Proper name: loratadine (INN, USAN)

Chemical name: 1-Piperidinecarboxylic acid, 4-(8-chloro-5,6-dihydro- 11H-benzo[5,6]cyclohepta[1,2-ß] pyridin-11-ylidene)-, ethyl ester.

Structural formula:



Molecular formula: $C_{22}H_{23}ClN_2O_2$

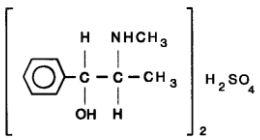
Molecular weight: 382.89

Appearance: White to off-white powder which melts between 131° and 137° C.

Proper name: pseudoephedrine sulfate (USP)

Chemical name: Benzenemethanol, a-[1-(methylamino)-ethyl]-, [S-(R*,R*)]-, sulfate (2:1) (salt)

Structural formula:



Molecular formula: $(C_{10}H_{15}NO)_2.H_2SO4$

Molecular weight: 428.54

Appearance: White to off-white crystals or powder.

Composition

CLARITIN® ALLERGY + SINUS EXTRA STRENGTH is an modified-release caplet. Each CLARITIN ®ALLERGY + SINUS EXTRA STRENGTH caplet contains 10 mg loratadine in the caplet coating and 240 mg pseudoephedrine sulfate in the modified-release core. The loratadine component is released immediately, whereas the pseudoephedrine sulfate component is released slowly from the core allowing for once daily administration.

The nonmedicinal ingredients in CLARITIN® ALLERGY + SINUS EXTRA STRENGTH modified-release caplet coating include: hydroxypropyl methylcellulose 2910, polyethylene glycol 3350, polyethylene glycol 400, sucrose, carnauba wax and Opaspray White*. The non-medicinal ingredients in CLARITIN® ALLERGY + SINUS EXTRA STRENGTH modified-release caplet core include: hydroxypropyl methylcellulose 2208, dibasic calcium phosphate dihydrate, ethylcellulose, povidone, silicon dioxide, magnesium stearate.

*contains titanium dioxide and hydroxypropyl methylcellulose.

Storage conditions

Store between 15° and 30° C. Protect from exposure to excessive moisture.

AVAILABILITY OF DOSAGE FORM

Description: White, oval, biconvex, coated caplet.

Packaging: Blister packaged in 15's.

PHARMACOLOGY

Human Pharmacology

Pharmacokinetics

A randomised, single-dose, open-label, five-way crossover study was conducted in order to evaluate the bioavailability of loratadine and desloratadine following administration of five different CLARITIN® formulations.

This study demonstrated that the mean Cmax and AUC values for loratadine and desloratadine were bioequivalent between the CLARITIN® 10mg immediate release tablet and CLARITIN® ALLERGY + SINUS EXTRA STRENGTH modified-release caplets.

Table 2

Arithmetic mean pharmacokinetic parameters of loratadine and its major metabolite, desloratadine, for the CLARITIN® 10 mg immediate release tablet and CLARITIN® ALLERGY + SINUS EXTRA STRENGTH modified-release caplet.

	CLARITIN ®10 mg immediate release tablet	**CLARITIN® ALLERGY + SINUS EXTRA STRENGTH modified-release caplet**
Loratadine		
Cmax (ng/ml)	3.12	3.68
AUC (ng . hr/ml)	8.76	9.34
Tmax (hr)	1.52	1.23
Desloratadine		
Cmax (ng/ml)	3.40	3.54
AUC (ng . hr/ml)	48.6	50.3
Tmax (hr)	2.06	1.79

A multiple-dose study was conducted to determine the steady-state bioequivalence of CLARITIN® ALLERGY + SINUS EXTRA STRENGTH modified-release caplets administered

once daily as compared to a reference standard consisting of loratadine 10 mg tablet given once daily and pseudoephedrine sulfate 120 mg CLARITIN® ALLERGY + SINUS tablet in twice-a-day administration.

The results of the study showed that CLARITIN® ALLERGY + SINUS EXTRA STRENGTH modified-release caplets and the reference standard were equivalent with respect to the bioavailability of pseudoephedrine, although the comparator in this study was a delayed-release pseudoephedrine sulfate formulation intended for twice-a-day dosing. CLARITIN® ALLERGY + SINUS EXTRA STRENGTH modified-release caplets and the reference standard gave similar mean plasma concentrations for loratadine; however, no statistical conclusion regarding the bioequivalency could be made due to the low plasma drug concentrations and high intersubject variability.

A single-dose study was conducted to evaluate and compare the effect of food on the oral bioavailability of pseudoephedrine when administered as a CLARITIN® ALLERGY + SINUS EXTRA STRENGTH modified-release caplet or a pseudoephedrine sulfate SR (sustained release) tablet. The bioavailability of pseudoephedrine from the CLARITIN® ALLERGY + SINUS EXTRA STRENGTH modified-release caplet or the pseudoephedrine SR (sustained release) tablet was not affected significantly by food intake.

When administered with a high-fat meal, as compared with administration in a fasting state, the Cmax of pseudoephedrine was 22% higher from the CLARITIN® ALLERGY + SINUS EXTRA STRENGTH modified-release caplet and 25% higher from the pseudoephedrine sulfate SR tablet: Cmax=304.5 ng/mL when pseudoephedrine was given after a 10-hour fast, Cmax=382.5 ng/mL when pseudoephedrine was given with breakfast and Cmax=376.6 ng/mL when pseudoephedrine + loratadine was given with breakfast. However, this difference is not considered to be clinically relevant.

A second food effect study was conducted with CLARITIN® ALLERGY + SINUS EXTRA STRENGTH modified-release caplet. In this study, a standardized high-calorie, high-fat breakfast significantly increased the Cmax and AUC of loratadine by a mean of 53% and 76%, respectively, compared to the administration of CLARITIN® ALLERGY + SINUS EXTRA STRENGTH under fasted conditions ($p<0.05$). In contrast to loratadine, there was a very small and non-significant increase in descarboethoxyloratadine Cmax and AUC values when CLARITIN® ALLERGY + SINUS EXTRA STRENGTH was given with food. Concomitant food slightly (7%) but significantly ($p<0.05$) increased the mean peak plasma pseudoephedrine concentrations, without significantly affecting the rate or extent of pseudoephedrine absorption.

Considering the magnitude of changes, the pharmacodynamics and safety of pseudoephedrine and loratadine, the increases in the plasma concentrations of these compounds that may occur when CLARITIN® ALLERGY + SINUS EXTRA STRENGTH is given with food are not expected to be clinically important.

A single-dose study was conducted to characterize the pharmacokinetic profile of pseudoephedrine following oral administration of three specially formulated loratadine/pseudoephedrine sulfate tablets with different in vitro release profiles and the standard CLARITIN® ALLERGY + SINUS EXTRA STRENGTH modified-release caplet formulation. In vitro release profiles were characterized by "very fast", "fast", or "slow" dissolution tablets of loratadine/pseudoephedrine sulfate formulations. A positive correlation was obtained between in vitro dissolution rates and in vivo bioavailability of pseudoephedrine for varying formulations of loratadine/ pseudoephedrine sulfate.

Clinical Studies:

The efficacy of once-daily CLARITIN® ALLERGY + SINUS EXTRA STRENGTH was shown by its consistent pattern of superiority when compared with placebo in reducing the symptoms of seasonal allergic rhinitis. Total, total nasal, total nonnasal, rhinorrhea and nasal stuffiness symptom scores were significantly reduced ($p<0.05$) in patients treated with CLARITIN®

ALLERGY + SINUS EXTRA STRENGTH modified-release caplets compared to placebo. When compared with its individual components, improvement in symptom scores in patients treated with CLARITIN® ALLERGY + SINUS EXTRA STRENGTH modified-release caplets was consistently greater, numerically, than that seen in patients treated with either loratadine or pseudoephedrine alone.

The comparability of CLARITIN® ALLERGY + SINUS EXTRA STRENGTH modified-release caplets to CLARITIN® ALLERGY + SINUS was shown in two studies.

In one study, CLARITIN® ALLERGY + SINUS EXTRA STRENGTH and CLARITIN® ALLERGY + SINUS were generally comparable in improving total nasal, total nonnasal and total symptom scores. CLARITIN® ALLERGY + SINUS EXTRA STRENGTH and CLARITIN® ALLERGY + SINUS were significantly more effective than placebo in reducing composite scores at Day 4 and Endpoint ($p<0.05$).

In another study, CLARITIN® ALLERGY + SINUS EXTRA STRENGTH and CLARITIN® ALLERGY + SINUS improvement in composite symptom scores was not different at key time points. Investigator evaluations of therapeutic response were consistent with symptom score evaluations.

TOXICOLOGY

Preclinical Data - Toxicity:

Loratadine/pseudoephedrine sulfate: In acute and single-dose studies, loratadine/pseudoephedrine sulfate tablets exhibited a low order of toxicity. Acute oral LD50 values ranged from approximately 600 mg/kg in mice to about 2000 mg/kg in rats. Cynomolgus monkeys tolerated single doses up to 240 mg/kg. Loratadine/pseudoephedrine sulfate tablets were no more toxic than either their individual components, and observed effects were generally related to the pseudoephedrine component.

Loratadine/pseudoephedrine sulfate tablets were administered orally for 3 months to rats and monkeys. Loratadine/pseudoephedrine sulfate tablets were well tolerated in rats at doses up to 200 mg/kg/day, which is 40 times the proposed maximum clinical dose. In monkeys, daily doses up to 50 mg/kg/day were also well tolerated. Severe toxicity was observed in monkeys at a dose of 125 mg/kg/day and was attributed to the effects of the pseudoephedrine component.

Loratadine

In acute and single-dose toxicity studies, loratadine exhibits a low order of toxicity. It is relatively well tolerated in rats and monkeys treated for periods up to 2 years. In these studies, rats received oral doses of loratadine ranging from 2 to 240 mg/kg/day while monkeys were given doses ranging from 0.4 to 90 mg/kg/day.

Pseudoephedrine sulfate

This sympathomimetic agent is known to be less toxic and to produce less side effects than the ephedrine isomers, while being as potent as ephedrine as a bronchodilator and nasal decongestant.

Teratogenicity, mutagenicity and carcinogenicity

The combination loratadine/pseudoephedrine sulfate tablets was not teratogenic when administered orally to rats and rabbits during the period of organogenesis. The course of pregnancy or embryo/fetal viability of rats was not affected at doses up to 150 mg/kg/day (30 times the proposed clinical dose).

Loratadine/pseudoephedrine sulfate tablets did not directly affect embryo/fetal viability or offspring development of rabbits at doses up to 120 mg/kg/day.

Carcinogenicity, mutagenicity and teratology studies demonstrate that loratadine is not carcinogenic, mutagenic or teratogenic.

Likewise, pseudoephedrine sulfate is not considered to be carcinogenic, mutagenic or teratogenic. Therefore, loratadine/pseudoephedrine sulfate tablets are no more toxic than loratadine or pseudoephedrine sulfate alone.

REFERENCES

1. Barnett A, Iorio LC, Kreutner W, Tozzi S, Ahn HS, Gulbenkian A. Evaluation of the CNS properties of SCH 29851, a potential non-sedating antihistamine. Agents and Actions 1984; 14: 590-597.

1. Dockhorn RJ, Bergner A, Connell JT, Falliers CJ, Grabiec SV, Weiler JM, Shellenberger MK. Safety and efficacy of loratadine (SCH 29851): A new non-sedating antihistamine in seasonal allergic rhinitis. Annals of Allergy 1987; 58: 407-411.

3. Dockhorn RJ, Shellenberger MK, Hassanien R, Trachelman L. Efficacy of SCH 434 (loratadine plus pseudoephedrine) versus components and placebo in seasonal allergic rhinitis. Journal of Allergy and Clinical Immunology 1988; 81: 178.

4. Ercoli N, Schachter RJ, Hueper WC, Lewis MN. The toxicologic and antihistaminic properties of N,N'-dimethyl-N'-phenyl-N'-(2-thienylmethyl) ethylene-diamine hydrochloride (diatrim). Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 1948; 93: 210-222.

5. Grossman J, Schenkel EC, Bronsky E, Linzmayer I, Selner J, Lanier BQ, Moss BA. Double-blind control study of loratadine 5 mg plus pseudoephedrine 120 mg (SCH 434) in seasonal allergic rhinitis. Annals of Allergy 1987; 58: 280.

6. Hassan AB, Ayoub MM, Doghaim REM, Youssef HI, Eid MA. Studies on the effect of some antihistamines on the reproductive organs of male rats. Veterinary Medical Journal 1983; 31(2): 227-286.

7. Hébert J, Bédard P-M, Del Carpio J, Drouin M, Gutkowski A, Kabbash LG, Nedilski MM, Prévost M, Schulz JI, Turenne Y, Yang WH. Loratadine and pseudoephedrine sulfate: A double-blind, placebo-controlled comparison of a combination tablet (SCH 434) and its individual components in seasonal allergic rhinitis. American Journal of Rhinology 1988; 2(2): 71-75.

8. Hilbert J, Radwanski E, Weglein R, Van L, Perentesis G, Symchowicz S, Zampaglione N. Pharmacokinetics and dose proportionality of loratadine. Journal of Clinical Pharmacology 1987; 27: 694-698.

9. Horak F, Bruttmann G, Pedrali P, Weeke B, Frolung D, Wolff HH, Christophers E. A multicentric study of loratadine, terfenadine and placebo in patients with seasonal allergic rhinitis. Arzneim-Forsch/Drug Research 1988; 38: 124-128.

10. Kreutner W, Chapman RW, Gulbenkian A, Siegel MI. Antiallergic activity of loratadine, a non-sedating antihistamine. Allergy 1987; 42: 57-63.

11. Roman IJ, Kassem N, Gural RP, Herron J. Suppression of histamine-induced wheal response by loratadine (SCH 29851) over 28 days in man. Annals of Allergy 1986; 57: 253-256.

12. Roth T, Roehrs T, Koshorek G, Sicklesteel J, Zorick F. Sedative effects of antihistamines. Journal of Allergy and Clinical Immunology 1987; 80: 94-98.

PART III: CONSUMER INFORMATION

CLARITIN® ALLERGY + SINUS EXTRA STRENGTH

(10 mg loratadine/240 mg pseudoephedrine sulfate modified-release caplets)

This leaflet is part III of a three part "Product Monograph" published when CLARITIN® ALLERGY + SINUS EXTRA STRENGTH was approved for sale in Canada and is designed specifically for Consumers. This leaflet is a summary and will not tell you everything about CLARITIN® ALLERGY + SINUS EXTRA STRENGTH. Contact your doctor or pharmacist if you have any questions about the drug.

ABOUT THIS MEDICATION

What the medication is used for:

CLARITIN® ALLERGY + SINUS EXTRA STRENGTH provides:

- fast and long-lasting relief of symptoms from indoor (dust mites, pet dander, moulds) and outdoor (pollen, trees, grass, ragweed) allergies (allergic rhinitis) including itchy, watery, red burning eyes; sneezing, runny nose, itchy nose, post-nasal drip/discharge; nasal congestion, sinus pressure and sinus congestion.

What it does:

CLARITIN® ALLERGY + SINUS EXTRA STRENGTH is a fast acting and long-lasting antihistamine + decongestant that contains:

- an antihistamine (loratadine), which blocks the action of histamine and relieves allergy symptoms. When you are exposed to indoor or outdoor allergens your body responds by releasing histamine. Histamine causes allergy symptoms such as itchy, watery, red burning eyes; sneezing, runny nose, itchy nose, and post-nasal drip/discharge.
- a decongestant (pseudoephedrine sulfate) that relieves nasal congestion, sinus pressure and sinus congestion due to allergies by constricting the blood vessels in the lining of the nose and sinuses.

One dose of CLARITIN® ALLERGY + SINUS EXTRA STRENGTH provides 24 hour relief of allergy symptoms.

When it should not be used:

CLARITIN® ALLERGY + SINUS EXTRA STRENGTH should not be used if you are/have:

- allergic to loratadine, desloratadine, pseudoephedrine or to any of the product ingredients (see What the important non-medicinal ingredients are);
- taking a monoamine oxidase inhibitor (MAOI) (drugs for depression or Parkinson's disease) or for 2 weeks after stopping the MAOI drug;;
- narrow-angle glaucoma (increased pressure in the eye);
- difficulty urinating due to enlargement of the prostate gland;
- high blood pressure;
- hyperthyroidism (overactive thyroid);
- heart disease.

What the medicinal ingredients are:

- Loratadine
- Pseudoephedrine sulfate

What the important non-medicinal ingredients are:

CLARITIN® ALLERGY + SINUS EXTRA STRENGTH (in alphabetical order)**:** carnauba wax, dibasic calcium phosphate dihydrate, ethylcellulose, hydroxypropyl cellulose, hydroxypropyl methylcellulose, magnesium stearate, polyethylene glycol, povidone, silicon dioxide, sucrose, and titanium dioxide.

What dosage forms it comes in:

Modified-release caplets: containing 10 mg loratadine/240 mg pseudoephedrine sulfate.

WARNINGS AND PRECAUTIONS

BEFORE you use CLARITIN® ALLERGY + SINUS EXTRA STRENGTH talk to your doctor or pharmacist if you are/have:

- pregnant or breastfeeding;
- elderly;
- taking other medications;
- liver or kidney disease as you may require a dose adjustment;
- diabetes;
- difficulty in swallowing caplets;
- stomach problems.

Stop use and ask a doctor if:

- symptoms do not improve within 7 days or are accompanied by skin blister, redness, rash or fever.
- nervousness, dizziness or sleeplessness occurs.

Stop taking CLARITIN® ALLERGY + SINUS EXTRA STRENGTH 48 hours prior to any skin testing procedures.

INTERACTIONS WITH THIS MEDICATION

The drugs that may interact with CLARITIN® ALLERGY + SINUS EXTRA STRENGTH: monoamine oxidase inhibitors, methyldopa, mecamylamine, reserpine and veratrum alkaloids, beta-adrenergic blocking agents, digitalis, antacids, kaolin, furazolidone, ketoconazole, erythromycin, cimetidine or other sympathomimetic amines, it is important to ask your doctor or pharmacist before taking CLARITIN® ALLERGY + SINUS EXTRA STRENGTH.

PROPER USE OF THIS MEDICATION

Usual dose:

Adults and children (12 years of age and older): one caplet daily.

- Do not crush, break or chew the caplet. Swallow whole with water.
- May be taken with or without food.
- Limited to 3 months of use unless recommended by a doctor.

Overdose:

In case of drug overdose, contact your Poison Control Centre, doctor or pharmacist as soon as possible, even if there are no symptoms.

Missed Dose:

If you miss taking your dose on time, do not worry; take your dose when you remember. Do not exceed more than one dose in 24 hours.

SIDE EFFECTS AND WHAT TO DO ABOUT THEM

Along with its desired effects, CLARITIN® ALLERGY + SINUS EXTRA STRENGTH may cause undesirable effects.

Side effects that may occur include dizziness, dry mouth, fatigue, headache, sleeplessness, nervousness, nausea, stomach discomfort and sleepiness. Taking more than directed may cause drowsiness. If these side effects do not go away or worsen, stop use and call your doctor or pharmacist.

SERIOUS SIDE EFFECTS, HOW OFTEN THEY HAPPEN AND WHAT TO DO ABOUT THEM

Symptom / effect		Talk with your doctor or pharmacist		Stop taking drug and call your doctor or pharmacist
		Only if severe	In all cases	
Rarely	Allergic reaction (rash, swelling, difficulty in breathing)			√
	Fast heart rate or heart palpitations			√
	Liver dysfunction			√
Very Rare	Convulsions or Seizures			√

This is not a complete list of side effects. For any unexpected effects while taking CLARITIN® ALLERGY + SINUS EXTRA STRENGTH, contact your doctor or pharmacist.

HOW TO STORE IT

Store between 15° and 30°C. Protect from exposure to excessive moisture.

Keep this and all medication stored in a safe place and out of reach of children.

Reporting Side Effects

You can report any suspected side effects associated with the use of health products to Health Canada by:

- Visiting the Web page on Adverse Reaction Reporting (http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/report-declaration/index-eng.php) for information on how to report online, by mail or by fax; or
- Calling toll-free at 1-866-234-2345.

NOTE: Contact your health professional if you need information about how to manage your side effects. The Canada Vigilance Program does not provide medical advice.

MORE INFORMATION

This document plus the full product monograph, prepared for health professionals, can be found at: www.bayer.ca

This leaflet was prepared by Bayer Inc., Mississauga, Ontario L4W 5R6

Last revised: May 3rd, 2019
® TM see www.bayer.ca/tm-mc

MONOGRAPHIE

CLARITIN® ALLERGIES + SINUS EXTRA FORT

Caplets à libération modifiée
(loratadine à 10 mg/sulfate de pseudoéphédrine à 240 mg)

Antagoniste des récepteurs H_1 de l'histamine/amine sympathomimétique

Bayer Inc.
2920, boul. Matheson Est
Mississauga (Ontario)
L4W 5R6

DATE DE RÉVISION: 3 mai 2019

Nº de contrôle : 225242

® MC voir www.bayer.ca/tm-mc

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ 3
CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE 3
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE 3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE 5
CONTRE-INDICATIONS 6
PRÉCAUTIONS 6
EFFETS INDÉSIRABLES 10
SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE 11
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION 13

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES 14
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES 14
FORMES PHARMACEUTIQUES DISPONIBLES 15
PHARMACOLOGIE 16
TOXICOLOGIE 20
RÉFÉRENCES 22

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR 24

MONOGRAPHIE

NOM DU MÉDICAMENT

CLARITIN® ALLERGIES + SINUS EXTRA FORT
Caplets à libération modifiée

(loratadine à 10 mg/sulfate de pseudoéphédrine à 240 mg)

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE

Antagoniste des récepteurs H_1 de l'histamine/amine sympathomimétique

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

La loratadine est un antihistaminique tricyclique à action prolongée qui exerce un effet antagoniste sélectif sur les récepteurs H_1 périphériques. Elle fait rapidement preuve d'activité inhibitrice, en fonction de la dose, sur la réaction papulo-érythémateuse induite par l'histamine chez l'humain. Cette inhibition a un délai d'action court. Son effet se manifeste au bout de deux heures et persiste pendant toute la période d'observation de 24 heures (Roman et al. 1986). La loratadine a été bien tolérée en doses uniques administrées par voie orale allant jusqu'à 160 mg ainsi qu'à des doses quotidiennes multiples de 40 mg pendant une période allant jusqu'à 13 semaines avec une fréquence de sédation et de sécheresse de la bouche qui ne différait pas de celle observée avec le placebo.

La loratadine marquée au carbone 14 (^{14}C) est rapidement absorbée, atteignant des concentrations maximales (C_{max}) (de 4,7, de 10,8 et de 26,1 ng/mL) 1,5, 1,0 et 1,3 heure après

l'administration d'une dose de 10, de 20 et de 40 mg, respectivement. La demi-vie d'élimination de la loratadine ($T_{1/2}ß$) varie de 7,8 à 11,0 heures.

La descarboéthoxyloratadine, son principal métabolite actif, atteint des C_{max} (de 4,0, de 9,9 et de 16,0 ng/mL) 3,7, 1,5 et 2,0 heures après l'administration d'une dose de 10, de 20 et de 40 mg, respectivement. Sa $t_{1/2}ß$ varie de 17 à 24 heures. Les indices d'accumulation, calculés d'après le rapport des C_{max} et des aires sous la courbe (ASC), n'ont pas changé après le 5e jour, ce qui indique qu'il n'y a eu que peu, voire pas, d'accumulation de la loratadine ou de son métabolite après l'administration de plusieurs doses uniquotidiennes. Les $T_{½}ß$ à l'état d'équilibre, pour la loratadine et son métabolite actif, se sont chiffrées respectivement à 14,4 et à 18,7 heures, soit des périodes semblables à celles obtenues après l'administration orale d'une dose unique (Hilbert et al. 1987).

Environ 82 % de la dose de loratadine marquée au ^{14}C est excrétée dans l'urine (40 %) et les fèces (42 %) en l'espace de 10 jours. Environ 27 % de la dose se trouve éliminée essentiellement sous forme conjuguée dans l'urine au cours des 24 premières heures. Seule une quantité infinitésimale du médicament inchangé se retrouve dans l'urine, et le métabolite actif, la descarboéthoxyloratadine, ne représente que de 0,4 à 0,6 % de la dose de loratadine administrée.

La pseudoéphédrine, l'un des alcaloïdes naturels de l'éphédra et vasoconstricteur administré par voie orale, produit un effet décongestionnant graduel, mais soutenu, ce qui favorise la réduction de la congestion de la muqueuse des voies respiratoires supérieures. La muqueuse des voies respiratoires est décongestionnée grâce à l'action des nerfs sympathiques.

Une étude croisée sur les interactions médicamenteuses a été réalisée pour comparer les clapets à libération modifiée CLARITIN® ALLERGIES + SINUS EXTRA FORT à leurs composantes individuelles (loratadine à 10 mg et sulfate de pseudoéphédrine à 240 mg). L'administration concomitante de la loratadine n'a eu aucune incidence sur la biodisponibilité de la

pseudoéphédrine. Dans le même ordre d'idées, l'administration concomitante de la pseudoéphédrine n'a eu aucune incidence sur la pharmacocinétique de la descarboéthoxyloratadine, bien qu'elle ait entraîné une légère augmentation (8 %) de la biodisponibilité de la loratadine : C_{max} = 2,79 ng/mL lorsque les deux substances sont administrées en association *versus* C_{max} = 2,55 ng/mL lorsqu'elle est administrée seule. Cette différence n'est pas considérée comme significative sur le plan clinique.

Une autre étude a été effectuée afin d'établir et de comparer les paramètres pharmacocinétiques de la loratadine, de la descarboéthoxyloratadine et de la pseudoéphédrine après l'administration par voie orale de CLARITIN® ALLERGIES + SINUS EXTRA FORT une fois par jour et de CLARITIN® ALLERGIES + SINUS (loratadine à 5 mg/sulfate de pseudoéphédrine à 120 mg) toutes les 12 heures. Les résultats de cette étude révèlent qu'une fois l'état d'équilibre atteint après l'administration de doses multiples, CLARITIN® ALLERGIES + SINUS EXTRA FORT et l'agent de comparaison, CLARITIN® ALLERGIES + SINUS, étaient équivalents sur le plan de la biodisponibilité de la loratadine et de la descarboéthoxyloratadine (conformément à l'ASC) et bioéquivalents en ce qui a trait à la pseudoéphédrine.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Les caplets à libération modifiée CLARITIN® ALLERGIES + SINUS EXTRA FORT (loratadine à 10 mg/sulfate de pseudoéphédrine à 240 mg) sont indiqués pour le soulagement rapide et de longue durée des symptômes associés à la rhinite allergique, y compris la congestion nasale, la pression des sinus, la congestion des sinus, les éternuements, l'écoulement postnasal, le larmoiement et la rougeur oculaire. On ne doit les utiliser que pendant de courtes périodes, à moins de les prendre sous surveillance médicale.

CONTRE-INDICATIONS

Les caplets à libération modifiée CLARITIN® ALLERGIES + SINUS EXTRA FORT (loratadine à 10 mg/sulfate de pseudoéphédrine à 240 mg) sont contre-indiqués chez les patients qui présentent une hypersensibilité ou une idiosyncrasie aux composantes du médicament, notamment le métabolite descarboéthoxyloratadine, aux agents adrénergiques ou à d'autres médicaments à structure chimique apparentée. Ils sont également contre-indiqués pendant un traitement au moyen d'un inhibiteur de la monoamine-oxydase et au cours des 14 jours suivant la fin d'un tel traitement de même que chez les patients atteints de glaucome à angle fermé, de rétention urinaire, d'hypertension artérielle, de coronaropathie grave ou d'hyperthyroïdie.

PRÉCAUTIONS

Généralités

Les sympathomimétiques doivent être utilisés avec prudence par les patients atteints d'un ulcère gastroduodénal sténosant, d'une obstruction pyloroduodénale, d'une hypertrophie de la prostate, d'une obstruction du col vésical, d'une maladie cardiovasculaire, d'une pression intraoculaire accrue ou de diabète.

Les sympathomimétiques doivent être utilisés avec prudence par les patients qui reçoivent de la digitaline.

Les sympathomimétiques peuvent entraîner une stimulation du système nerveux central (SNC) et des convulsions ou un collapsus cardiovasculaire accompagné d'hypotension.

Les patients atteints d'une insuffisance hépatique grave doivent recevoir une dose initiale plus faible étant donné que la clairance de la loratadine chez ce type de patients peut être diminuée. La dose de départ recommandée de CLARITIN® ALLERGIES + SINUS EXTRA FORT est de un caplet tous les deux jours.

Les patients qui ont des antécédents de difficulté à avaler des comprimés ou qui présentent un rétrécissement du tube digestif supérieur ou un péristaltisme œsophagien anormal ne doivent pas utiliser ce produit.

La pustulose exanthémateuse aiguë généralisée (PEAG), une forme de réaction cutanée grave, peut se manifester dans certains cas isolés avec les produits contenant de la pseudoéphédrine. Si des signes et des symptômes tels que de petites pustules (généralisées), d'érythème ou de fièvre se manifestent soudainement, les patients doivent cesser de prendre le médicament.

Utilisation chez les personnes âgées

Chez les patients âgés de 60 ans ou plus, les sympathomimétiques sont également plus susceptibles d'avoir des effets indésirables, comme la confusion, les hallucinations, les convulsions, la dépression du SNC et la mort. La prudence est donc de mise lors de l'administration d'une préparation à action prolongée à ce groupe de patients.

Potentiel de dépendance

Aucune des données dont on dispose n'indique que l'abus ou la dépendance soient associées à la loratadine.

Le sulfate de pseudoéphédrine, comme les autres stimulants du SNC, a fait l'objet d'abus. La prise de doses fortes entraîne souvent de l'euphorie, une diminution de l'appétit et la sensation d'avoir plus d'énergie, de force physique, de capacités mentales et de vigilance. L'anxiété, l'irritabilité et la volubilité ont également été signalées. L'utilisation à long terme entraîne la tolérance. Le cas échéant, l'utilisateur augmente sa dose, ce qui donne ultimement lieu à des cas de toxicité. La dépression peut faire suite au sevrage rapide.

Utilisation chez les enfants

L'innocuité et l'efficacité des caplets à libération modifiée CLARITIN® ALLERGIES + SINUS EXTRA FORT n'ont pas encore été établies chez les enfants âgés de moins de 12 ans.

Utilisation en obstétrique

L'innocuité des caplets à libération modifiée CLARITIN® ALLERGIES + SINUS EXTRA FORT pendant la grossesse ou l'allaitement n'a pas été établie; ils ne sont donc pas recommandés chez les femmes enceintes et celles qui allaitent.

Femmes qui allaitent

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

Des cas d'excrétion de pseudoéphédrine dans le lait maternel ont été déclarés. Les caplets à libération modifiée CLARITIN® ALLERGIES + SINUS EXTRA FORT ne sont donc pas recommandés chez les femmes qui allaitent.

Utilisation à long terme

L'expérience clinique de la prise à long terme de ce médicament étant limitée, son utilisation doit être limitée à trois mois, sauf avis contraire du médecin.

Interactions médicamenteuses

Des études ayant porté sur les aptitudes psychomotrices n'ont montré aucun effet potentialisateur de la loratadine prise en concomitance avec de l'alcool.

Lorsque des sympathomimétiques sont administrés aux patients qui reçoivent des inhibiteurs de la monoamine-oxydase, des effets hypertenseurs, dont des crises hypertensives, sont possibles. Les effets antihypertenseurs de la méthyldopa, de la mécamylamine, de la réserpine et des alcaloïdes de l'ellébore peuvent être réduits par l'utilisation de sympathomimétiques. Les bêta-bloquants peuvent également interagir avec les sympathomimétiques. L'augmentation de l'activité rythmogène ectopique peut survenir lorsque le sulfate de pseudoéphédrine est utilisé en concomitance avec la digitaline. Les antiacides accélèrent l'absorption du sulfate de pseudoéphédrine, alors que le kaolin ralentit ce processus. La furazolidone, agent antibactérien, est connue pour causer une inhibition de la monoamine oxidase proportionnelle à la dose. Bien qu'aucun cas de crise hypertensive causée par l'administration concomitante de pseudoéphédrine et de furazolidone n'ait été déclaré, ces deux agents ne doivent pas être pris ensemble. La prudence est de mise lors de l'administration de CLARITIN® ALLERGIES + SINUS EXTRA FORT en concomitance avec d'autres amines sympathomimétiques parce que leur effet cumulatif sur l'appareil cardiovasculaire pourrait être nocif pour le patient.

Une augmentation des concentrations plasmatiques de la loratadine a été observée à la suite de l'utilisation concomitante de ce médicament et de kétoconazole, d'érythromycine ou de cimétidine lors d'essais cliniques contrôlés, mais sans entraîner de changement significatif sur le plan clinique (y compris pour ce qui est des données électrocardiographiques). La prudence est de rigueur si la loratadine est administrée en concomitance avec d'autres médicaments connus pour leur effet inhibiteur sur le métabolisme hépatique, jusqu'à ce que des études plus approfondies sur les interactions médicamenteuses soient achevées.

Interactions entre le médicament et les épreuves de laboratoire :

L'administration de loratadine doit être interrompue environ 48 heures avant d'effectuer des épreuves de sensibilité cutanée, puisque les antihistaminiques peuvent inhiber les réactions positives à ces épreuves ou en diminuer l'intensité.

EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables signalés dans le cadre de l'étude sur les caplets à libération modifiée CLARITIN® ALLERGIES + SINUS EXTRA FORT (loratadine à 10 mg/sulfate de pseudoéphédrine à 240 mg) administrés une fois par jour étaient semblables à ceux qui avaient été observés au cours du traitement aux comprimés CLARITIN® ALLERGIES + SINUS (loratadine à 5 mg/sulfate de pseudoéphédrine à 120 mg) administrés deux fois par jour. Aucun effet indésirable inhabituel ou inattendu n'a été déclaré.

Dans le cadre des études cliniques réalisées, les événements indésirables les plus couramment déclarés qui étaient associés aux caplets à libération modifiée CLARITIN® ALLERGIES + SINUS EXTRA FORT étaient la céphalée, la sécheresse de la bouche, l'insomnie et la somnolence.

Tableau 1

Nombre (%) de patients qui ont déclaré, dans le cadre des études cliniques, des effets indésirables (probablement ou possiblement associés au traitement) à une fréquence de ≥ 5 % au cours du traitement au moyen des caplets à libération modifiée CLARITIN® ALLERGIES + SINUS EXTRA FORT, de la loratadine, du sulfate de pseudoéphédrine ou du placebo.

Effets indésirables	**CLARITIN® ALLERGIES + SINUS EXTRA FORT**	**Loratadine**	**Sulfate de pseudoéphédrine**	**Placebo**
	(n = 583)	(n = 217)	(n = 220)	(n = 370)
Sécheresse de la bouche	55 (9)	7 (3)	16 (7)	11 (3)
Céphalées	53 (9)	21 (10)	21 (10)	39 (11)
Insomnie	38 (7)	2 (1)	17 (8)	4 (1)
Somnolence	47 (8)	9 (4)	9 (4)	14 (4)

Les événements rarement déclarés, qui sont présentés en ordre décroissant de fréquence, comprennent les étourdissements, la fatigue, l'anorexie, la nervosité, les nausées, l'épistaxis, la rhinite, les troubles de la glande lacrymale, l'asthénie, l'hyperkinésie, la constipation, la dyspepsie, les palpitations, la tachycardie, la soif, l'agitation, l'irritabilité, la toux, la dyspnée, l'irritation nasale et la pharyngite.

Sauf les céphalées, qui étaient parfois intenses, la plupart des événements indésirables associés aux caplets à libération modifiée CLARITIN® ALLERGIES + SINUS EXTRA FORT étaient d'intensité légère à modérée.

Durant la mise en marché de la loratadine, de rares cas d'alopécie, d'anaphylaxie (incluant l'œdème de Quincke), d'anomalies de la fonction hépatique, d'étourdissements, de palpitations et de tachycardie ont été signalés.

Les événements indésirables très rares comprennent des convulsions et des crises d'épilepsie, qui ont été signalées après la mise en marché de la loratadine.

De rares cas d'obstruction mécanique du tractus gastro-intestinal supérieur ont été déclarés après la mise en marché du produit chez des patients qui prenaient le comprimé original rond de CLARITIN® ALLERGIES + SINUS EXTRA FORT. Dans bon nombre de ces cas, les patients avaient des antécédents de difficulté à avaler des comprimés ou présentaient un rétrécissement du tube digestif supérieur ou un péristaltisme œsophagien anormal connu.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Advenant un surdosage, un traitement symptomatique et des soins de soutien devraient être administrés immédiatement. L'arrêt du traitement, le lavage d'estomac et le soutien des fonctions vitales sont conseillés.

Manifestations

Des cas de somnolence, de tachycardie et de céphalées ont été signalés chez des patients ayant pris une dose excessive de loratadine.

Les symptômes associés au surdosage de sympathomimétiques peuvent varier de la dépression du SNC (sédation, apnée, réduction de l'acuité mentale, cyanose, coma, collapsus cardiovasculaire) à la stimulation (insomnie, hallucinations, tremblements ou convulsions) et même être fatals. Les autres signes et symptômes comprennent l'euphorie, l'agitation, la tachycardie, les palpitations, la soif, la transpiration, les nausées, les étourdissements, l'acouphène, l'ataxie, la vision trouble et l'hypertension ou l'hypotension artérielles. La stimulation est particulièrement probable chez les enfants, tout comme les signes et les symptômes semblables à ceux des effets de l'atrophine (sécheresse de la bouche, pupilles fixes et dilatées, bouffées de chaleur, hyperthermie et symptômes gastro-intestinaux).

Les doses fortes de sympathomimétiques peuvent donner lieu à des faiblesses, à des céphalées, à des nausées, à des vomissements, à une transpiration, à de la soif, à une tachycardie, à une douleur précordiale, à des palpitations, à des difficultés de miction, à une faiblesse et une sensibilité musculaires, à de l'anxiété, à de l'agitation et à de l'insomnie. De nombreux patients peuvent présenter une psychose toxique accompagnée de délire et d'hallucinations. Certains peuvent présenter une arythmie cardiaque, un collapsus cardiovasculaire, des convulsions, un coma et une insuffisance respiratoire.

Traitement

L'adsorption du médicament dans l'estomac peut être tentée par l'administration d'une suspension aqueuse de charbon activé. Le lavage d'estomac doit être envisagé. Une solution saline physiologique est la solution à privilégier pour le lavage d'estomac, en particulier chez les enfants. Chez les adultes, l'eau du robinet peut être utilisée; toutefois, la plus grande quantité possible de liquide administré doit être retirée avant la prochaine instillation. Les purgatifs salins

attirent l'eau par osmose dans l'intestin et peuvent donc se révéler utiles pour diluer rapidement le contenu intestinal. La loratadine n'est pas éliminée par hémodialyse et on ignore si elle peut être éliminée par dialyse péritonéale. Une fois le traitement d'urgence appliqué, le patient doit demeurer sous surveillance médicale.

Le traitement des signes et des symptômes du surdosage est symptomatique et vise à soutenir les fonctions vitales. Les stimulants (agents analeptiques) ne doivent pas être utilisés. Les vasopresseurs peuvent être utilisés pour traiter l'hypotension. Les barbituriques à action brève, le diazépam ou le paraldéhyde peuvent être administrés pour maîtriser les crises d'épilepsie. Pour traiter l'hyperpyrexie, surtout chez les enfants, il faut parfois une toilette à l'éponge imbibée d'eau tiède ou une couverture hypothermique. L'apnée est traitée à l'aide de la ventilation mécanique.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Adultes et enfants âgés de 12 ans et plus :
Un caplet à libération modifiée CLARITIN® ALLERGIES + SINUS EXTRA FORT (loratadine à 10 mg/sulfate de pseudoéphédrine à 240 mg) par jour pris en entier avec un verre d'eau, idéalement au réveil. CLARITIN® ALLERGIES + SINUS EXTRA FORT peut être administré sans égard aux heures des repas.

Les patients qui ont des antécédents de difficulté à avaler des comprimés ou qui présentent un rétrécissement du tube digestif supérieur ou un péristaltisme œsophagien anormal ne doivent pas utiliser ce produit (voir PRÉCAUTIONS et EFFETS INDÉSIRABLES).

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

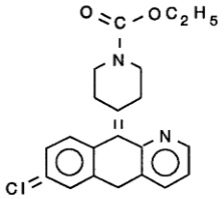
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Dénomination commune : loratadine (DCI, USAN)

Nom chimique : éthylester d'acide 4-(8-chloro-5,6-dihydro-11H-benzo-[5,6]-cyclohepta-[1,2b]-pyridin-11-ylidène)-1-pipéridinecarboxylique.

Formule développée :



Formule moléculaire : $C_{22}H_{23}ClN_2O_2$

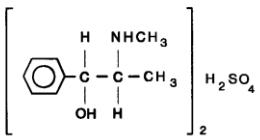
Masse moléculaire : 382,89

Apparence : poudre blanche à blanc cassé qui fond entre 131 et 137 °C.

Dénomination commune : sulfate de pseudoéphédrine (USP)

Nom chimique : (1S, 2S)-2-Méthylamino-1-phénylpropane-1-ol sulfate (alpha)-alpha-[(1S)-1-(Méthylamino)éthyl]sulfate de benzèneméthanol

Formule développée :



Formule moléculaire : $(C_{10}H_{15}NO)_2.H_2SO4$

Masse moléculaire : 428,54

Apparence : cristaux ou poudre blancs à blanc cassé

Composition

Les caplets CLARITIN® ALLERGIES + SINUS EXTRA FORT sont des caplets à libération modifiée. Chaque caplet CLARITIN® ALLERGIES + SINUS EXTRA FORT contient 10 mg de loratadine dans son enrobage et 240 mg de sulfate de pseudoéphédrine dans son noyau à libération modifiée. La loratadine est immédiatement libérée, alors que le sulfate de pseudoéphédrine est libéré lentement du noyau, ce qui permet l'administration uniquotidienne.

Les ingrédients non médicinaux de l'enrobage des caplets à libération modifiée CLARITIN® ALLERGIES + SINUS EXTRA FORT comprennent les suivants : hydroxypropylméthyl cellulose 2910, polyéthylèneglycol 3350, polyéthylèneglycol 400, saccharose, cire de carnauba et Opaspray White*. Les ingrédients non médicinaux du noyau des caplets à libération modifiée CLARITIN® ALLERGIES + SINUS EXTRA FORT comprennent les suivants : hydroxypropylméthyl cellulose 2208, phosphate dicalcique dihydraté, éthylcellulose, povidone, dioxyde de silicium et stéarate de magnésium.

* Contient du dioxyde de titane et de l'hydroxypropylméthyl cellulose.

Conservation

Conserver entre 15 et 30 ºC. Protéger de tout excès d'humidité.

FORMES PHARMACEUTIQUES DISPONIBLES

Description : caplet blanc, oval, biconvexe et enrobé.

Conditionnement : plaquettes alvéolées contenant 15 caplets.

PHARMACOLOGIE

Propriétés pharmacologiques chez l'humain

Pharmacocinétique

Une étude à répartition aléatoire ouverte, à cinq permutations et portant sur une seule dose a été réalisée pour évaluer la biodisponibilité de la loratadine et de la desloratadine suivant l'administration de cinq préparations CLARITIN®.

Cette étude a révélé que la C_{max} et l'ASC moyennes de la loratadine et de la desloratadine étaient bioéquivalentes entre le comprimé à libération immédiate CLARITIN® à 10 mg et le caplet à libération modifiée CLARITIN® ALLERGIES + SINUS EXTRA FORT.

Tableau 2

Moyenne arithmétique des paramètres pharmacocinétiques de la loratadine et de son métabolite principal, la desloratadine, pour le comprimé à libération immédiate CLARITIN® à 10 mg et le caplet à libération modifiée CLARITIN® ALLERGIES + SINUS EXTRA FORT.

	Comprimé à libération immédiate CLARITIN ® à 10 mg	**Caplet à libération modifiée CLARITIN® ALLERGIES + SINUS EXTRA FORT**
Loratadine		
C_{max} (ng/mL)	3,12	3,68
ASC (ng h/mL)	8,76	9,34
T_{max} (h)	1,52	1,23
Desloratadine		
C_{max} (ng/mL)	3,40	3,54
ASC (ng h/mL)	48,6	50,3
T_{max} (h)	2,06	1,79

Une étude portant sur de multiples doses a été menée pour déterminer la bioéquivalence à l'état d'équilibre des caplets à libération modifiée CLARITIN® ALLERGIES + SINUS EXTRA

FORT administrés une fois par jour comparativement à celle d'un traitement classique de référence consistant en un comprimé de loratadine à 10 mg administré une fois par jour et un comprimé de sulfate de pseudoéphédrine à 120 mg (CLARITIN® ALLERGIES + SINUS) administré deux fois par jour.

Les résultats de l'étude ont révélé que CLARITIN® ALLERGIES + SINUS EXTRA FORT à libération modifiée et le traitement classique de référence étaient équivalents en ce qui a trait à la biodisponibilité de la pseudoéphédrine, même si le traitement de comparaison était une préparation de sulfate de pseudoéphédrine à libération retardée destinée à être administrée deux fois par jour. Les caplets à libération modifiée CLARITIN® ALLERGIES + SINUS EXTRA FORT et le traitement classique de référence ont été associés à des concentrations plasmatiques moyennes semblables de loratadine, mais aucune conclusion statistique concernant la bioéquivalence n'a pu être tirée en raison de la faiblesse des concentrations plasmatiques du médicament et de la grande variabilité entre les sujets.

Une étude portant sur une seule dose a été menée pour évaluer et comparer l'effet de la nourriture sur la biodisponibilité orale de la pseudoéphédrine administrée sous forme de caplet à libération modifiée CLARITIN® ALLERGIES + SINUS EXTRA FORT ou de comprimé de sulfate de pseudoéphédrine à libération soutenue. La prise de nourriture n'a pas eu un effet significatif sur la biodisponibilité de la pseudoéphédrine des caplets à libération modifiée CLARITIN® ALLERGIES + SINUS EXTRA FORT et des comprimés de pseudoéphédrine à libération soutenue.

Comparativement à lorsqu'elle était administrée à jeun, la pseudoéphédrine des caplets à libération modifiée CLARITIN® ALLERGIES + SINUS EXTRA FORT a été associée à une C_{max} 22 % supérieure et celle des comprimés de sulfate de pseudoéphédrine à libération soutenue a été associée à une C_{max} 25 % supérieure quand elle a été administrée avec un repas à forte teneur en matières grasses : C_{max} = 304,5 ng/mL lorsque la pseudoéphédrine a été administrée

après un jeûne de 10 heures, C_{max} = 382,5 ng/mL lorsque la pseudoéphédrine a été administrée avec un déjeuner et C_{max} = 376,6 ng/mL lorsque la pseudoéphédrine + la loratadine ont été administrées avec un déjeuner. Par contre, cette différence n'est pas considérée comme pertinente sur le plan clinique.

Une deuxième étude sur l'effet de la nourriture sur le traitement a été menée à l'aide des caplets à libération modifiée CLARITIN® ALLERGIES + SINUS EXTRA FORT. Dans le cadre de cette étude, la prise d'un déjeuner normalisé à forte teneur en calories et en matières grasses a augmenté de façon significative la C_{max} et l'ASC moyennes de la loratadine de 53 % et de 76 %, respectivement, comparativement à l'administration de CLARITIN® ALLERGIES + SINUS EXTRA FORT à jeun ($p < 0,05$). Comparativement à la loratadine, la descarboéthoxyloratadine a été associée à une augmentation très légère et non significative des valeurs de C_{max} et d'ASC lorsque CLARITIN® ALLERGIES + SINUS EXTRA FORT a été administré avec de la nourriture. La prise concomitante de nourriture a légèrement (7 %), mais significativement ($p < 0,05$) augmenté les concentrations plasmatiques maximales moyennes de pseudoéphédrine sans avoir d'effet significatif sur le temps nécessaire à l'absorption de celle-ci ni sur la quantité absorbée.

Compte tenu de l'importance des variations et compte tenu du profil pharmacodynamique et de l'innocuité de la pseudoéphédrine et de la loratadine, l'augmentation possible des concentrations plasmatiques de ces composés lorsque CLARITIN® ALLERGIES + SINUS EXTRA FORT est administré avec de la nourriture ne devrait pas être importante sur le plan clinique.

Une étude portant sur une seule dose a été menée pour déterminer les caractéristiques du profil pharmacocinétique de la pseudoéphédrine suivant l'administration orale de trois comprimés de loratadine/sulfate de pseudoéphédrine spécialement conçus ayant un profil de libération différent *in vitro* et celle du caplet à libération modifiée CLARITIN® ALLERGIES + SINUS EXTRA FORT standard. Les profils de libération *in vitro* ont été caractérisés par des comprimés de

loratadine/sulfate de pseudoéphédrine à dissolution « très rapide », « rapide » ou « lente ». Une corrélation positive a été observée entre la vitesse de dissolution *in vitro* et la biodisponibilité *in vivo* de la pseudoéphédrine pour diverses préparations de loratadine/sulfate de pseudoéphédrine.

Études cliniques :

L'efficacité de CLARITIN® ALLERGIES + SINUS EXTRA FORT administré une fois par jour a été étayée par la supériorité systématique du médicament par rapport au placebo pour ce qui est de réduire les symptômes de la rhinite allergique saisonnière. Les scores des symptômes totaux, des symptômes nasaux totaux, des symptômes non nasaux totaux, des symptômes de rhinorrhée et des symptômes de congestion nasale étaient significativement réduits ($p < 0,05$) chez les patients traités par les caplets à libération modifiée CLARITIN® ALLERGIES + SINUS EXTRA FORT, comparativement aux patients qui avaient reçu le placebo. Les caplets à libération modifiée CLARITIN® ALLERGIES + SINUS EXTRA FORT ont entraîné une amélioration des scores de symptôme systématiquement plus importante, sur le plan du nombre, comparativement à l'administration de ses composantes individuelles, soit la loratadine et la pseudoéphédrine, en monothérapie.

La comparabilité des caplets à libération modifiée CLARITIN® ALLERGIES + SINUS EXTRA FORT et de CLARITIN® ALLERGIES + SINUS a été démontrée dans le cadre de deux études.

Dans une de ces études, CLARITIN® ALLERGIES + SINUS EXTRA FORT et CLARITIN® ALLERGIES + SINUS se sont généralement révélés comparables pour ce qui est d'améliorer les scores de symptômes nasaux totaux, de symptômes non nasaux totaux et de symptômes totaux. CLARITIN® ALLERGIES + SINUS EXTRA FORT et CLARITIN® ALLERGIES + SINUS étaient significativement plus efficaces que le placebo pour réduire les scores composites au jour 4 et au moment prédéterminé de l'évaluation ($p < 0,05$).

Dans l'autre étude, aucune variation n'a été observée entre l'amélioration des scores de symptômes composites associés à CLARITIN® ALLERGIES + SINUS EXTRA FORT et à CLARITIN® ALLERGIES + SINUS aux moments prédéterminés. Les résultats des évaluations des chercheurs sur la réponse thérapeutique étaient conformes aux résultats des évaluations des scores de symptômes.

TOXICOLOGIE

Données précliniques – Toxicité :

Loratadine/sulfate de pseudoéphédrine : Au cours d'études portant sur de très fortes doses uniques, la toxicité des comprimés de loratadine/sulfate de pseudoéphédrine s'est révélée être faible. On estime que les valeurs de DL_{50} des fortes doses administrées par voie orale se situent à environ 600 mg/kg chez la souris et à environ 2 000 mg/kg chez le rat. Les singes cynomolgus ont toléré des doses uniques pouvant atteindre 240 mg/kg. Les comprimés de loratadine/sulfate de pseudoéphédrine n'étaient pas plus toxiques que leurs composantes individuelles. De plus, les effets observés étaient généralement liés à la composante pseudoéphédrine.

Des comprimés de loratadine/sulfate de pseudoéphédrine ont été administrés par voie orale pendant 3 mois à des rats et des singes. Les comprimés de loratadine/sulfate de pseudoéphédrine ont été bien tolérés chez les rats à des doses pouvant atteindre 200 mg/kg/jour, ce qui est 40 fois la dose clinique maximale recommandée. Chez les singes, des doses quotidiennes pouvant atteindre 50 mg/kg/jour ont également été bien tolérées. Des cas de toxicité grave ont été observés chez les singes à la dose de 125 mg/kg/jour. Cette toxicité a été attribuée aux effets de la composante pseudoéphédrine.

Loratadine

Au cours d'études portant sur de très fortes doses uniques, la toxicité de la loratadine s'est révélée être faible. La loratadine est généralement bien tolérée chez les rats et les singes traités pendant des périodes dont la durée peut atteindre deux ans. Dans le cadre de ces études, les rats

ont reçu des doses orales de loratadine de 2 à 240 mg/kg/jour, alors que les singes ont reçu des doses de 0,4 à 90 mg/kg/jour.

Sulfate de pseudoéphédrine

Cet agent sympathomimétique est connu pour être moins toxique et pour provoquer moins d'effets indésirables que les isomères de l'éphédrine tout en étant aussi puissant que l'éphédrine comme bronchodilatateur et décongestionnant nasal.

Tératogénicité, mutagénicité et carcinogénicité

Les comprimés de loratadine/sulfate de pseudoéphédrine ne se sont pas révélés tératogènes lorsqu'ils ont été administrés par voie orale à des rats et à des lapins pendant la période d'organogenèse. Chez les rats, l'administration de doses pouvant atteindre 150 mg/kg/jour (30 fois la dose clinique recommandée) n'a eu aucune incidence sur le déroulement de la grossesse et la viabilité de l'embryon ou du fœtus.

Les comprimés de loratadine/sulfate de pseudoéphédrine n'ont pas eu d'effet direct sur la viabilité des embryons ou des fœtus ni sur le développement de la progéniture des lapins à des doses pouvant atteindre 120 mg/kg/jour.

Les études de carcinogénicité, de mutagénicité et de tératologie ont révélé que la loratadine n'est pas carcinogène, mutagène ou tératogène.

Le sulfate de pseudoéphédrine n'est pas non plus considéré comme carcinogène, mutagène ou tératogène. Par conséquent, les comprimés de loratadine/sulfate de pseudoéphédrine ne sont pas plus toxiques que la loratadine et le sulfate de pseudoéphédrine administrés en monothérapie.

RÉFÉRENCES

1. Barnett A., L. C. Iorio, W. Kreutner, S. Tozzi, H. S. Ahn et A. Gulbenkian. « Evaluation of the CNS properties of SCH 29851, a potential non-sedating antihistamine », *Agents and Actions*, vol. 14, 1984, p. 590-597.

2. Dockhorn, R. J., A. Bergner, J. T. Connell, C. J. Falliers, S. V. Grabiec, J. M. Weiler et M. K. Shellenberger. « Safety and efficacy of loratadine (SCH 29851): A New Non-Sedating Antihistamine in Seasonal Allergic Rhinitis », *Annals of Allergy*, vol. 58, 1987, p. 407-411.

3. Dockhorn, R. J., M. K. Shellenberger, R. Hassanien et L. Trachelman. « Efficacy of SCH 434 (loratadine plus pseudoéphédrine) versus components and placebo in seasonal allergic rhinitis », *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, vol. 81, 1988, p. 178.

4. Ercoli, N., R. J. Schachter, W. C. Hueper et M. N. Lewis. « The toxicologic and antihistaminic properties of N,N'-dimethyl-N'-phenyl-N'-(2-thienylmethyl) ethylene-diamine hydrochloride (diatrim) », *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, vol. 93, 1948, p. 210-222.

5. J. Grossman, E. C. Schenkel, E. Bronsky, I. Linzmayer, J. Selner, B. Q. Lanier et B. A. Moss. « Double-blind control study of loratadine 5 mg plus pseudoéphédrine 120 mg (SCH 434) in seasonal allergic rhinitis », *Annals of Allergy*, vol. 58, 1987, p. 280.

6. Hassan, A. B., M. M. Ayoub, R. E. M. Doghaim, H. I. Youssef et M. A. Eid. « Studies on the effect of some antihistamines on the reproductive organs of male rats », *Veterinary Medical Journal*, vol. 31, nº 2, 1983, p. 227-286.

7. Hébert, J., P.-M. Bédard, J. Del Carpio, M. Drouin, A. Gutkowski, L. G. Kabbash, M. M. Nedilski, M. Prévost, J. I. Schulz, Y. Turenne et W. H. Yang. « Loratadine and pseudoephedrine sulfate: A double-blind, placebo-controlled comparison of a combination tablet (SCH 434) and its individual components in seasonal allergic rhinitis », *American Journal of Rhinology*, vol. 2, nº 2, 1988, p. 71-75.

8. Hilbert, J., E. Radwanski, R. Weglein, V. Luc, G. Perentesis, S. Symchowicz, N. Zampaglione. « Pharmacokinetics and Dose Proportionality of Loratadine », *Journal of Clinical Pharmacology*, vol. 27, 1987, p. 694-698.

9. Horak, F., G. Bruttmann, P. Pedrali, B. Weeke, D. Frolung, H. H. Wolff et E. Christophers. « A multicentric study of loratadine, terfenadine and placebo in patients with seasonal allergic rhinitis », *Arzneim-Forsch/Drug Research*, nº 38, 1988, p. 124-128.

10. Kreutner, W., R. W. Chapman, A. Gulbenkian et M. I. Siegel. « Antiallergic activity of loratadine, a non-sedating antihistamine », *Allergy*, vol. 42, 1987, p. 57-63.

11. Roman, I. J., N. Kassem, R. P. Gural et J. Herron. « Suppression of histamine-induced wheal response by loratadine (SCH 29851) over 28 days in man », *Annals of Allergy*, vol. 57, 1986, p. 253-256.

12. Roth, T., T. Roehrs, G. Koshorek, J. Sicklesteel et F. Zorick. « Sedative effects of antihistamines », *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, vol. 80, 1987, p. 94-98.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

CLARITIN® ALLERGIES + SINUS EXTRA FORT

(caplets à libération modifiée de loratadine à 10 mg/sulfate de pseudoéphédrine à 240 mg)

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la monographie publiée par suite de l'homologation de CLARITIN® ALLERGIES + SINUS EXTRA FORT 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 CLARITIN® ALLERGIES + SINUS EXTRA FORT. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Emploi du médicament

CLARITIN® ALLERGIES + SINUS EXTRA FORT procure :

- un soulagement rapide et de longue durée des symptômes d'allergies (rhinite allergique) aux allergènes intérieurs (acariens de la poussière, phanères d'animaux, moisissures) et aux allergènes extérieurs (pollen, arbres, graminées, herbe à poux), y compris les démangeaisons des yeux, les yeux rouges ou qui brûlent et le larmoiement, les éternuements, l'écoulement nasal, les démangeaisons du nez, l'écoulement postnasal, la congestion nasale et la pression ou la congestion des sinus.

Effets du médicament

CLARITIN® ALLERGIES + SINUS EXTRA FORT est un antihistaminique + un décongestionnant à action rapide et prolongée.

- Il contient un antihistaminique (loratadine) qui bloque l'action de l'histamine et soulage les symptômes d'allergies. L'exposition aux allergènes intérieurs ou extérieurs provoque la libération d'histamine par le corps. L'histamine cause des symptômes d'allergie, comme les démangeaisons des yeux, les yeux rouges ou qui brûlent et le larmoiement, les éternuements, l'écoulement nasal, les démangeaisons du nez et l'écoulement postnasal.
- Il contient un décongestionnant (sulfate de pseudoéphédrine) qui soulage la congestion nasale, la pression des sinus et la congestion des sinus causées par les allergies en provoquant la constriction des vaisseaux sanguins dans les parois intérieures du nez et des sinus.

Une dose de CLARITIN® ALLERGIES + SINUS EXTRA FORT procure 24 heures de soulagement des symptômes d'allergies.

Circonstances dans lesquelles il est déconseillé d'utiliser ce médicament

CLARITIN® ALLERGIES + SINUS EXTRA FORT ne doit pas être utilisé dans les cas suivants :

- si vous êtes allergique à la loratadine, à la desloratadine, à la pseudoéphédrine ou à l'un des ingrédients de ce produit (voir Ingrédients non médicinaux importants);
- si vous prenez un inhibiteur de la monoamine-oxydase (IMAO) (médicaments pour le traitement de la dépression ou de la maladie de Parkinson) ou pendant les 2 semaines suivant l'arrêt de la prise d'un IMAO;
- si vous êtes atteints de glaucome à angle fermé (augmentation de la pression dans l'œil);
- si vous avez de la difficulté à uriner en raison en raison d'une hypertrophie de la prostate;
- si votre tension artérielle est élevée;
- si vous êtes atteint(e) d'hyperthyroïdie (hyperactivité de la glande thyroïde);
- si vous êtes atteint(e) d'une maladie cardiaque.

Ingrédients médicinaux

- Loratadine
- Sulfate de pseudoéphédrine

Ingrédients non médicinaux importants

CLARITIN® ALLERGIES + SINUS EXTRA FORT (en ordre alphabétique) : cire de carnauba, dioxyde de silicium, dioxyde de titane, éthylcellulose, hydroxypropyl cellulose, hydroxypropylméthyl cellulose, phosphate dicalcique dihydraté, polyéthylèneglycol, povidone, stéarate de magnésium et saccharose.

Présentation

Caplets à libération modifiée : 10 mg de loratadine/240 mg de sulfate de pseudoéphédrine.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

AVANT de prendre CLARITIN® ALLERGIES + SINUS EXTRA FORT, consultez votre médecin ou votre pharmacien si:

- vous êtes enceinte ou vous allaitez;
- vous êtes une personne âgée;

- vous prenez d'autres médicaments;
- vous avez une maladie du foie ou du rein, car il faudrait peut-être ajuster la dose;
- vous êtes diabétique;
- vous avez de la difficulté à avaler des caplets;
- vous avez des problèmes d'estomac.

Cessez toute utilisation et consultez un médecin si :

- vos symptômes ne sont pas soulagés dans les 7 jours suivant le début de votre traitement ou s'ils s'accompagnent d'ampoules, de rougeur, d'éruption cutanée ou d'une fièvre;
- vous éprouvez de la nervosité, vous présentez des étourdissements ou vous n'arrivez pas à dormir.

Cessez de prendre CLARITIN® ALLERGIES + SINUS EXTRA FORT 48 heures avant de subir des tests d'allergies sur la peau (épreuves de sensibilité).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Médicaments qui peuvent interagir avec CLARITIN® ALLERGIES + SINUS EXTRA FORT : inhibiteurs de la monoamine-oxydase, méthyldopa, mécamylamine, réserpine et alcaloïdes de l'ellébore, bêta-bloquants, digitaline, antiacides, kaolin, furazolidone, kétoconazole, érythromycine, cimétidine et autres agents sympathomimétiques. Si vous prenez l'un de ces médicaments, il est important de consulter votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre CLARITIN® ALLERGIES + SINUS EXTRA FORT.

UTILISATION CONVENABLE DU MÉDICAMENT

Dose habituelle

Adultes et enfants (12 ans et plus) : un caplet par jour.

- Ne pas écraser, briser ou croquer le comprimé. Avaler en entier avec de l'eau.
- Peut être pris avec ou sans nourriture.
- Traitement d'une durée limitée de 3 mois, sauf avis contraire du médecin.

Surdosage

En cas de surdosage, communiquez le plus rapidement possible avec le centre antipoison de votre région, votre médecin ou votre pharmacien, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée

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

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

En plus de ses effets bénéfiques, CLARITIN® ALLERGIES + SINUS EXTRA FORT peut avoir des effets indésirables.

Les effets secondaires possibles comprennent les étourdissements, la sécheresse de la bouche, la fatigue, les maux de tête, l'insomnie, la nervosité, les nausées, les maux d'estomac et la somnolence. Dépasser la dose recommandée pourrait causer de la sédation. Si ces effets ne se dissipent pas ou s'ils s'aggravent, arrêtez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien.

EFFETS SECONDAIRES 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 pharmacien
		Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
Rare	Réaction allergique (éruption cutanée, enflure, difficulté à respirer)			√
	Battements de cœur rapides ou palpitations			√
	Mauvais fonctionnement du foie			√
Très rare	Convulsions ou crises d'épilepsie			√

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. En cas d'effet imprévu pendant que vous prenez CLARITIN® ALLERGIES + SINUS EXTRA FORT, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

CONSERVATION DU MÉDICAMENT

Conserver entre 15 et 30 ºC. Protéger de l'humidité excessive.

Conserver ce produit et tout autre médicament en lieu sûr, hors de la portée des enfants.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez signaler à Santé Canada tout effet indésirable associé à l'utilisation d'un produit de santé…

- en consultant la page du site Web sur la déclaration des effets indésirables (http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/report-declaration/index-fra.php) pour savoir comment déclarer un effet indésirable en ligne, par courrier ou par télécopieur, ou
- en composant sans frais le 1-866-234-2345.

REMARQUE : Si vous avez besoin de renseignements sur la prise en charge d'un effet secondaire, communiquez avec votre médecin.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Vous pouvez vous procurer ce document et la monographie complète, rédigée pour les professionnels de la santé, sur le site www.bayer.ca.

Ce dépliant a été préparé par Bayer Inc., Mississauga (Ontario) L4W 5R6

Dernière révision : 3 mai 2019
® MC voir www.bayer.ca/tm-mc