

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

CLARITIN® ALLERGIES + SINUS

Loratadine et sulfate de pseudoéphédrine

Comprimés à libération modifiée

Norme reconnue

Loratadine à 5 mg et sulfate de pseudoéphédrine à 120 mg, prise par voie orale

CLARITIN® ALLERGIES + SINUS EXTRA FORT

Loratadine et sulfate de pseudoéphédrine

Comprimés à libération modifiée

Norme reconnue

Loratadine à 10 mg et sulfate de pseudoéphédrine à 240 mg, prise par voie orale

Antagoniste des récepteurs H₁ de l'histamine/amine sympathomimétique

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

Date de l'autorisation initiale :
Claritin® Allergies + Sinus :
2 MAR 1993
Claritin® Allergies + Sinus extra
fort :
4 DÉC 2004

Date de révision :
1 NOV 2022

Numéro de contrôle de la présentation : 265671

® MC voir www.bayer.ca/tm-mc

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants.....	4
1.2 Personnes âgées.....	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques.....	5
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique.....	5
4.4 Administration.....	5
4.5 Dose omise.....	5
5 SURDOSAGE	5
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	7
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	7
7.1 Populations particulières.....	9
7.1.1 Femmes enceintes	9
7.1.2 Femmes qui allaitent.....	9
7.1.3 Enfants	9
7.1.4 Personnes âgées	9
8 EFFETS INDÉSIRABLES	10
8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques.....	10
8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques	11
8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation	12
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	12
9.3 Interactions médicament-comportement.....	12
9.4 Interactions médicament-médicament.....	12
9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire.....	13
10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE	13

10.1	Mode d'action.....	13
10.2	Pharmacodynamie	13
10.3	Pharmacocinétique	14
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT.....	21
12	PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT	21
	PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	22
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	22
14	ÉTUDES CLINIQUES	23
14.1	Plan et caractéristiques démographiques de l'étude	23
14.2	Résultats des études.....	24
14.3	Études de biodisponibilité comparatives	26
15	MICROBIOLOGIE	30
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	30
	RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS	33
	RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS	37

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

Les comprimés à libération modifiée CLARITIN® ALLERGIES + SINUS (loratadine à 5 mg et sulfate de pseudoéphédrine à 120 mg) sont indiqués pour le soulagement rapide et de longue durée des symptômes nasaux et oculaires liés à la congestion des muqueuses des voies respiratoires supérieures, comme dans le cas de la rhinite allergique.

Les comprimés à libération modifiée CLARITIN® ALLERGIES + SINUS EXTRA FORT (loratadine à 10 mg et sulfate de pseudoéphédrine à 240 mg) sont indiqués pour

le soulagement rapide et de longue durée des symptômes de rhinite allergique y compris la congestion nasale, la pression des sinus, la congestion des sinus, les éternuements, l'écoulement postnasal, le larmolement et la rougeur oculaire.

CLARITIN® ALLERGIES + SINUS et CLARITIN® ALLERGIES + SINUS EXTRA FORT ne doivent être utilisés que pendant de courtes périodes, à moins de les prendre sous surveillance médicale.

1.1 Enfants

Faute de données, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour les produits associant la loratadine et le sulfate de pseudoéphédrine chez les enfants de moins de 12 ans.

1.2 Personnes âgées

Voir la section [MISE EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#).

2 CONTRE-INDICATIONS

Les comprimés à libération modifiée CLARITIN® ALLERGIES + SINUS (loratadine à 5 mg et sulfate de pseudoéphédrine à 120 mg) et CLARITIN® ALLERGIES + SINUS EXTRA FORT (loratadine à 10 mg et sulfate de pseudoéphédrine à 240 mg) sont contre-indiqués dans les cas suivants :

- Patients qui présentent une hypersensibilité à ces médicaments ou à un ingrédient de leur préparation, notamment au métabolite descarboéthoxyloratadine (desloratadine) et à tout ingrédient non médicinal ou composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, *veuillez consulter la section* [FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).
- Patients qui présentent une hypersensibilité aux agents adrénergiques ou à d'autres médicaments à structure chimique apparentée.
- 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.
- Patients atteints de glaucome à angle fermé, de rétention urinaire, d'hypertension artérielle, de coronaropathie grave ou d'hyperthyroïdie.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

L'innocuité et l'efficacité des produits associant la loratadine et le sulfate de pseudoéphédrine n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 12 ans.

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

Adultes et enfants âgés de 12 ans et plus :

- CLARITIN® ALLERGIES + SINUS (loratadine à 5 mg et sulfate de pseudoéphédrine à 120 mg)

La posologie recommandée est d'un comprimé à libération modifiée toutes les 12 heures avec un verre (250 mL) d'eau. Ne pas prendre plus de deux comprimés par période de 24 heures.

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.

Santé Canada n'a pas autorisé d'indication chez les enfants.

- CLARITIN® ALLERGIES + SINUS EXTRA FORT (loratadine à 10 mg et sulfate de pseudoéphédrine à 240 mg)

La posologie recommandée est d'un comprimé à libération modifiée par jour avec un verre d'eau (250 mL), idéalement au réveil. Le comprimé peut être administré sans égard aux heures des repas. Ne pas prendre plus d'un comprimé par période de 24 heures.

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.

4.4 Administration

Il ne faut pas écraser, briser, croquer ou dissoudre le comprimé. Avaler en entier avec de l'eau.

4.5 Dose omise

5 SI LA PERSONNE OUBLIE DE PRENDRE SA DOSE À L'HEURE PRÉVUE, IL N'YA PAS LIEU DE S'INQUIÉTER; ELLE DOIT LA PRENDRE DÈS QU'ELLE S'EN SOUVIENT. IL NE FAUT PAS DÉPASSER LA DOSE MAXIMALE RECOMMANDÉE. 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.

Symptômes associés au surdosage

Loratadine : Des cas de somnolence, de tachycardie et de céphalées ont été signalés.

Sympathomimétiques : Les symptômes associés au surdosage 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

< CLARITIN® ALLERGIES + SINUS > < loratadine à 5 mg / sulfate de pseudoéphédrine à 120 mg >
< CLARITIN® ALLERGIES + SINUS EXTRA FORT > < loratadine à 10 mg / sulfate de pseudoéphédrine à 240 mg >

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'atropine (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

Un traitement d'urgence doit être instauré sans délai. Il n'existe pas d'antidote particulier. Il faut envisager l'administration d'une seule dose de charbon activé chez un patient qui présente des symptômes de surdosage dans l'heure suivant l'ingestion. Le charbon activé est contre-indiqué chez les patients ayant un niveau de conscience diminué, sauf si les voies respiratoires sont protégées. Dans de rares cas, le lavage d'estomac peut être approprié s'il est effectué dans l'heure suivant l'ingestion; toutefois, cette méthode n'a pas été éprouvée et est donc rarement utilisée en raison des risques de complications et du manque d'efficacité. Il est contre-indiqué chez les patients dont les voies respiratoires ne sont pas protégées, chez les patients chez qui elle pourrait accroître le risque d'aspiration et sa gravité, ainsi que chez les patients à risque d'hémorragie ou de perforation intestinale. Les études expérimentales et cliniques n'ont pas permis de démontrer les bienfaits du sirop d'ipéca.

La loratadine n'est pas éliminée de façon appréciable par l'hémodialyse. On ignore si la loratadine 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 paralaldéhyde 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.

Pour traiter une surdose présumée, communiquer avec le centre antipoison de la région.

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 1 – Formes pharmaceutiques, concentrations/teneurs, composition et conditionnement

Nom commercial	Voie d'administration	Forme pharmaceutique/concentration/teneur/composition	Ingrédients non médicinaux
CLARITIN® ALLERGIES+ SINUS	Orale	Comprimé à libération modifiée de loratadine à 5 mg et de sulfate de pseudoéphédrine à 120 mg	Croscarmellose de sodium, dioxyde de titane, phosphate dicalcique dihydraté, encre noire, hypromellose, lactose, povidone et stéarate de magnésium
CLARITIN® ALLERGIES+ SINUS EXTRA FORT	Orale	Comprimé à libération modifiée de loratadine à 10 mg et de sulfate de pseudoéphédrine à 240 mg	Cire de carnauba, dioxyde de silicium, dioxyde de titane, éthylcellulose, hydroxypropyl cellulose, hydroxypropylméthyl cellulose, phosphate dicalcique dihydraté, polyéthylèneglycol, povidone, stéarate de magnésium et saccharose

CLARITIN® ALLERGIES+ SINUS est offert en plaquettes alvéolées contenant 10, 20 ou 30 comprimés. Chaque comprimé est convexe à courbure très prononcée blanc à blanc cassé, enrobé par film et rond portant l'inscription « Claritin A+S » à l'encre noire sur un côté.

CLARITIN® ALLERGIES+ SINUS EXTRA FORT est offert en plaquettes alvéolées contenant 15 comprimés. Chaque comprimé est blanc, ovale, biconvexe et enrobé.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Appareil cardiovasculaire

Les sympathomimétiques doivent être utilisés avec prudence par les patients qui reçoivent de la digitaline. Les sympathomimétiques doivent être utilisés avec prudence par les patients atteints d'une maladie cardiovasculaire. Les sympathomimétiques peuvent entraîner un collapsus cardiovasculaire accompagné d'hypotension. L'utilisation de la pseudoéphédrine a été associée à une augmentation de la fréquence cardiaque et de la tension artérielle.

Dépendance et tolérance

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

< CLARITIN® ALLERGIES + SINUS > < loratadine à 5 mg/sulfate de pseudoéphédrine à 120 mg >
< CLARITIN® ALLERGIES + SINUS EXTRA FORT > < loratadine à 10 mg/sulfate de pseudoéphédrine à 240 mg >

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.

Système endocrinien et métabolisme

Les sympathomimétiques doivent être utilisés avec prudence par les patients atteints de diabète.

Appareil digestif

Les sympathomimétiques doivent être utilisés avec prudence par les patients atteints d'un ulcère gastroduodéal sténosant ou d'une obstruction pyloroduodénale.

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 CLARITIN® ALLERGIES + SINUS EXTRA FORT.

Appareil génito-urinaire

Les sympathomimétiques doivent être utilisés avec prudence par les patients atteints d'une hypertrophie de la prostate ou d'une obstruction du col vésical.

Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique

Étant donné qu'il est impossible d'augmenter individuellement la dose d'une composante des produits d'association à teneurs fixes, les comprimés à libération modifiée CLARITIN® ALLERGIES + SINUS et CLARITIN® ALLERGIES + SINUS EXTRA FORT ne doivent généralement pas être administrés chez les patients présentant une insuffisance hépatique grave.

Surveillance et 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.

L'ajout *in vitro* de sulfate de pseudoéphédrine à un sérum contenant l'isoenzyme MB de la créatine phosphokinase sérique du cœur inhibe graduellement l'activité de l'enzyme. Cette inhibition devient complète en six heures.

Système nerveux

Les sympathomimétiques peuvent entraîner une stimulation du système nerveux central (SNC), une excitabilité et des convulsions.

Fonction visuelle

Les sympathomimétiques doivent être utilisés avec prudence par les patients atteints d'une pression intraoculaire accrue.

Fonction rénale

Étant donné qu'il est impossible d'augmenter individuellement la dose d'un composant des produits d'association à teneurs fixes, les comprimés à libération modifiée CLARITIN® ALLERGIES + SINUS et CLARITIN® ALLERGIES + SINUS EXTRA FORT ne doivent généralement pas être administrés chez les

patients présentant une insuffisance rénale grave ou une acidose tubulaire rénale.

Santé reproductive : risque pour les femmes et les hommes

- **Risque tératogène**

La loratadine et le sulfate de pseudoéphédrine n'ont pas été considérés comme étant tératogènes au cours des études animales. Voir la section [TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#).

Appareil cutané

La pustulose exanthématique 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.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

L'innocuité de CLARITIN® ALLERGIES + SINUS et de CLARITIN® ALLERGIES + SINUS EXTRA FORT n'a pas été établie. Il n'y a pas eu de signe de tératogénéité directe au cours d'études sur la reproduction chez les rats et les lapins ayant reçu jusqu'à 30 fois la dose clinique proposée. Comme les études sur la reproduction chez l'animal ne sont pas toujours prédictives de la réponse chez l'humain, l'utilisation de CLARITIN® ALLERGIES + SINUS et de CLARITIN® ALLERGIES + SINUS EXTRA FORT n'est pas recommandée chez les femmes enceintes.

7.1.2 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 (desloratadine). Des cas d'excrétion de pseudoéphédrine dans le lait maternel ont été déclarés. La prise de CLARITIN® ALLERGIES + SINUS et de CLARITIN® ALLERGIES + SINUS EXTRA FORT n'est donc pas recommandée chez les femmes qui allaitent.

7.1.3 Enfants

Faute de données, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour les produits associant la loratadine et le sulfate de pseudoéphédrine chez les enfants de moins de 12 ans.

7.1.4 Personnes âgées

Chez les patients âgés de 60 ans ou plus, les sympathomimétiques sont également plus susceptibles de provoquer 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.

< CLARITIN® ALLERGIES + SINUS > < loratadine à 5 mg/sulfate de pseudoéphédrine à 120 mg >
< CLARITIN® ALLERGIES + SINUS EXTRA FORT > < loratadine à 10 mg/sulfate de pseudoéphédrine à 240 mg >

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables provenant d'études cliniques peuvent être utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux en contexte réel.

CLARITIN® ALLERGIES + SINUS (loratadine à 5 mg et sulfate de pseudoéphédrine à 120 mg)

Au cours des études cliniques contrôlées menées avec la dose recommandée, l'incidence des effets indésirables associés aux comprimés à libération modifiée CLARITIN® ALLERGIES + SINUS (loratadine et sulfate de pseudoéphédrine) était comparable à celle du placebo, sauf en ce qui a trait à l'insomnie et la sécheresse de la bouche, qui ont tous deux été signalés de façon courante. Le Tableau 2 comprend d'autres effets indésirables des comprimés à libération modifiée CLARITIN® ALLERGIES + SINUS (loratadine et sulfate de pseudoéphédrine), des composantes de ce médicament et du placebo qui ont été signalés le plus souvent [≥ 5 %].

Tableau 2 : 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 de CLARITIN® ALLERGIES + SINUS, de l'une de ses composantes (la loratadine et le sulfate de pseudoéphédrine) ou du placebo.

Effets indésirables	CLARITIN® ALLERGIES + SINUS % (n = 632)	Loratadine % (n = 396)	Pseudoéphédrine % (n = 395)	Placebo % (n = 532)
Étourdissements	27 (4)	4 (1)	10 (5)	8 (2)
Sécheresse de la bouche	93 (15)	17 (4)	41 (10)	21 (4)
Fatigue	26 (4)	22 (6)	14 (4)	13 (2)
Céphalées	64 (10)	48 (12)	34 (9)	52 (10)
Insomnie	113 (18)	16 (4)	66 (17)	20 (4)
Nervosité	33 (5)	11 (3)	30 (8)	5 (1)
Sédation	41 (6)	29 (7)	18 (5)	23 (4)

CLARITIN® ALLERGIES + SINUS EXTRA FORT (loratadine à 10 mg et sulfate de pseudoéphédrine à 240 mg)

Les effets indésirables signalés dans le cadre de l'étude sur les comprimés à libération modifiée CLARITIN® ALLERGIES + SINUS EXTRA FORT (loratadine à 10 mg et 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 et 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 effets indésirables les plus couramment déclarés qui étaient associés aux comprimés à libération modifiée CLARITIN® ALLERGIES + SINUS EXTRA FORT étaient la céphalée, la sécheresse de la bouche, l'insomnie et la somnolence.

Tableau 3 : 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 comprimés 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 % (n = 583)	Loratadine % (n = 217)	Sulfate de pseudoéphédrine % (n = 220)	Placebo % (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)

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

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

CLARITIN® ALLERGIES + SINUS (loratadine à 5 mg et sulfate de pseudoéphédrine à 120 mg)

Les effets indésirables rares, en ordre décroissant de fréquence, comprennent les nausées, les douleurs abdominales, l'anorexie, la soif, la tachycardie, la pharyngite, la rhinite, l'acné, le prurit, les éruptions cutanées, l'urticaire, l'arthralgie, la confusion, la dysphonie, l'hyperkinésie, l'hypoesthésie, la diminution de la libido, la paresthésie, les tremblements, les vertiges, les bouffées de chaleur, l'hypotension orthostatique, la transpiration accrue, les troubles oculaires, les maux d'oreille, l'acouphène, la dysgueusie, l'agitation, l'apathie, la dépression, l'euphorie, les rêves morbides, l'augmentation de l'appétit, le changement des habitudes intestinales, la dyspepsie, les éructations, les hémorroïdes, l'altération de la couleur de la langue, les troubles liés à la langue, les vomissements, les anomalies transitoires de la fonction hépatique, la déshydratation, la prise de poids, l'hypertension, les palpitations, les migraines, les bronchospasmes, la toux, la dyspnée, l'épistaxis, la congestion nasale, les éternuements, l'irritation nasale, la dysurie, les troubles de miction, la nycturie, la polyurie, la rétention urinaire, l'asthénie, la dorsalgie, les crampes dans les jambes, les malaises et les frissons solennels.

< CLARITIN® ALLERGIES + SINUS > < loratadine à 5 mg / sulfate de pseudoéphédrine à 120 mg >
< CLARITIN® ALLERGIES + SINUS EXTRA FORT > < loratadine à 10 mg / sulfate de pseudoéphédrine à 240 mg >

CLARITIN® ALLERGIES + SINUS EXTRA FORT (loratadine à 10 mg et sulfate de pseudoéphédrine à 240 mg)

Les effets 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.

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

Tout comme les autres amines sympathomimétiques, le médicament peut également être associé à une stimulation du SNC, une faiblesse musculaire, une oppression thoracique et une syncope.

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

Les effets 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.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.3 Interactions médicament-comportement

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

9.4 Interactions médicament-médicament

Interactions médicament-médicament avec des sympathomimétiques

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, des alcaloïdes de l'ellébore et de la guanéthidine 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 augmentent le taux d'absorption du sulfate de pseudoéphédrine, tandis que le kaolin le réduit.

La furazolidone, agent antibactérien, est connue pour causer une inhibition de la monoamine oxydase 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 et 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.

Interactions médicament-médicament avec la loratadine

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.

9.7 Interactions médicament-examens 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.

L'ajout *in vitro* de sulfate de pseudoéphédrine à un sérum contenant l'isoenzyme MB de la créatine phosphokinase sérique du cœur inhibe graduellement l'activité de l'enzyme. Cette inhibition devient complète en six heures.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

La loratadine est un antihistaminique tricyclique à action prolongée qui exerce un effet antagoniste sélectif sur les récepteurs H₁ périphériques.

Le sulfate de 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.

10.2 Pharmacodynamie

La loratadine 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

< CLARITIN® ALLERGIES + SINUS > < loratadine à 5 mg/sulfate de pseudoéphédrine à 120 mg >
< CLARITIN® ALLERGIES + SINUS EXTRA FORT > < loratadine à 10 mg/sulfate de pseudoéphédrine à 240 mg >

24 heures. Il n'y a pas eu de signe de tolérance à cet effet après 28 jours d'administration de comprimés de loratadine.

Au cours d'une étude dans le cadre de laquelle la loratadine était administrée à raison de 40 mg (4 fois la dose clinique) pendant 90 jours, aucune prolongation significative sur le plan clinique de l'intervalle QTc n'a été observée à l'électrocardiogramme.

Des études autoradiographiques du corps entier menées chez le rat et le singe, des études sur la diffusion tissulaire du médicament radiomarqué menées chez la souris et le rat ainsi que des études *in vivo* sur la liaison du radioligand menées chez la souris ont montré que la loratadine et ses métabolites ne traversent pas facilement la barrière hémato-encéphalique. Selon des études de liaison du radioligand à des récepteurs H₁ de tissus pulmonaires et cérébraux de cobayes, la loratadine a montré une liaison préférentielle pour les récepteurs H₁ périphériques par rapport aux récepteurs H₁ du SNC.

10.3 Pharmacocinétique

Absorption

Loratadine

Après l'administration par voie orale d'un comprimé ordinaire de loratadine, le médicament est bien et rapidement absorbé, et son métabolisme se produit dans une large mesure au premier passage hépatique.

Les paramètres pharmacocinétiques de la loratadine et de son principal métabolite, la descarboéthoxyloratadine (desloratadine), sont semblables chez les volontaires adultes en bonne santé et chez les volontaires âgés en bonne santé.

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique, l'aire sous la courbe (ASC) et les concentrations plasmatiques maximales (C_{max}) de la loratadine et de son métabolite, la descarboéthoxyloratadine (desloratadine), ont augmenté comparativement à l'ASC et aux C_{max} observées chez les patients dont la fonction rénale est normale.

Chez les patients atteints d'hépatopathie alcoolique chronique, l'ASC et les C_{max} de la loratadine ont doublé, alors que le profil pharmacocinétique du métabolite actif, la descarboéthoxyloratadine (desloratadine), n'a pas changé de manière significative par rapport aux patients dont la fonction hépatique est normale.

Sulfate de pseudoéphédrine

Après l'administration par voie orale, le sulfate de pseudoéphédrine est aisément et complètement absorbé.

Distribution

Loratadine

La loratadine se fixe dans une proportion élevée (de 97 à 99 %) et son métabolite actif, la descarboéthoxyloratadine (desloratadine), se fixe dans une moindre proportion (de 73 à 76 %) aux protéines plasmatiques.

La loratadine et son métabolite actif, la descarboéthoxyloratadine (desloratadine), 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 (desloratadine).

Sulfate de pseudoéphédrine

Des cas d'excrétion de pseudoéphédrine dans le lait maternel ont été déclarés.

Métabolisme

Loratadine

Après l'administration par voie orale, la loratadine est bien et rapidement absorbée, et son métabolisme se produit dans une large mesure au premier passage hépatique, principalement par le CYP3A4 et le CYP2D6. Le principal métabolite, la descarboéthoxyloratadine (desloratadine), est pharmacologiquement actif.

La loratadine et la descarboéthoxyloratadine (desloratadine) atteignent des C_{max} de 1 à 1,5 heure et de 1,5 à 3,7 heures (T_{max}) après l'administration, respectivement.

Sulfate de pseudoéphédrine

Le sulfate de pseudoéphédrine est transformé en métabolite inactif suivant un métabolisme hépatique incomplet par N-déméthylation.

Élimination

Loratadine

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

La $T_{1/2}$ de la descarboéthoxyloratadine, le principal métabolite actif, 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 5^e 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 uniques quotidiennes. Les $T_{1/2}$ 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 40 % de la dose est excrétée dans l'urine et 42 % dans les fèces 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 (desloratadine), ne représente que de 0,4 à 0,6 % de la dose de loratadine administrée.

La demi-vie d'élimination de la loratadine et de son métabolite, la descarboéthoxyloratadine (desloratadine), chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique n'était pas significativement différente de celle observée chez les patients dont la fonction rénale est normale. L'hémodialyse n'a pas d'effet sur la pharmacocinétique de la loratadine ni sur son métabolite actif, la descarboéthoxyloratadine (desloratadine), chez les sujets atteints d'insuffisance rénale chronique.

Chez les patients atteints d'hépatopathie alcoolique chronique, la demi-vie d'élimination de la loratadine et de son métabolite, la descarboéthoxyloratadine (desloratadine), était de 24 heures et de 37 heures, respectivement, celle-ci s'allongeant de plus en plus à mesure que la maladie hépatique s'aggravait.

< CLARITIN® ALLERGIES + SINUS > < loratadine à 5 mg/sulfate de pseudoéphédrine à 120 mg >
< CLARITIN® ALLERGIES + SINUS EXTRA FORT > < loratadine à 10 mg/sulfate de pseudoéphédrine à 240 mg >

Sulfate de pseudoéphédrine

La demi-vie d'élimination de la pseudoéphédrine chez l'humain varie de 5 à 8 heures. Le médicament et son métabolite sont éliminés dans l'urine; de 55 à 75 % de la dose est éliminée sous forme inchangée. Le pH urinaire peut avoir un effet sur la demi-vie d'élimination du sulfate de pseudoéphédrine, la prolongeant lorsqu'il est alcalin (pH de 8) et la réduisant lorsqu'il est acide (pH de 5).

CLARITIN® ALLERGIES + SINUS (loratadine à 5 mg et sulfate de pseudoéphédrine à 120 mg)

Une étude croisée avec inversion de traitement a été menée auprès de 12 volontaires de sexe masculin en bonne santé pour déterminer la bioéquivalence d'une dose unique à l'état stable des comprimés de loratadine/sulfate de pseudoéphédrine et d'un traitement témoin (une gélule de loratadine à 5 mg et un comprimé de sulfate de pseudoéphédrine à 120 mg).

Chaque phase de l'étude croisée avec inversion de traitement comprenait deux segments. Dans le segment I, chaque volontaire recevait des comprimés de loratadine/sulfate de pseudoéphédrine (Traitement A) ou le traitement témoin (Traitement B) le jour 2 à 8 h. Dans le segment II, chaque volontaire recevait le traitement A ou B à 8 h et à 20 h pendant 10 jours. Les concentrations plasmatiques de sulfate de pseudoéphédrine ont été déterminées par chromatographie liquide à haute performance (CLHP) après l'administration de la dose unique et des doses multiples. Les concentrations plasmatiques de loratadine et de son métabolite, la descarboéthoxyloratadine, ont été déterminées par radio-immuno-essai (RIA) et par CLHP, respectivement, après l'administration de doses multiples. Les concentrations plasmatiques, l'ASC, la C_{max} et la T_{max} ont été analysées au moyen d'une analyse croisée de la variance dans le cadre de laquelle l'effet du traitement, le sujet et la phase ont été isolés. Les résultats ont permis d'établir clairement que la biodisponibilité du comprimé de loratadine/sulfate de pseudoéphédrine et celle de ses composants était comparable suivant l'administration d'une dose unique et de doses multiples (10 jours). Aucune différence significative ($< 0,05$) n'a été observée suivant l'administration de la dose unique et de doses multiples entre les traitements A et B pour ce qui est de l'ASC, de la C_{max} et de la T_{max} . La biodisponibilité et l'efficacité clinique des comprimés de loratadine/sulfate de pseudoéphédrine et du traitement témoin (une gélule de loratadine à 5 mg et un comprimé de sulfate de pseudoéphédrine à 120 mg) se sont révélées comparables.

Tableau 4 : Paramètres pharmacocinétiques moyens (n = 12) du sulfate de pseudoéphédrine suivant l'administration d'une dose unique de l'association loratadine/sulfate de pseudoéphédrine

Paramètre	Médicament expérimental Comprimés de loratadine à 5 mg et sulfate de pseudoéphédrine à 120 mg	Témoin : Capsule de loratadine à 5 mg et comprimé de sulfate de pseudoéphédrine à 120 mg	Valeur p
ASC (ng x h/mL)	3 922,21	3 686,22	0,39
C _{max} (ng/mL)	284,60	262,15	0,40
T _{max} (h)	6,33	6,50	0,81

Tableau 5 : Paramètres pharmacocinétiques moyens (n = 12) du sulfate de pseudoéphédrine suivant l'administration de doses multiples (10 jours) de l'association loratadine/sulfate de pseudoéphédrine

Paramètre	Médicament expérimental Comprimés de loratadine à 5 mg et sulfate de pseudoéphédrine à 120 mg	Témoin : Capsule de loratadine à 5 mg et comprimé de sulfate de pseudoéphédrine à 120 mg	Valeur p
ASC (ng x h/mL)	6 182,60	6 343,31	0,71
C _{max} (ng/mL)	464,21	453,42	0,77
T _{max} (h)	3,92	4,38	0,35

Tableau 6 : Paramètres pharmacocinétiques moyens (n = 12) de la loratadine suivant l'administration de doses multiples (10 jours) de l'association loratadine/sulfate de pseudoéphédrine

Paramètre	Médicament expérimental Comprimés de loratadine à 5 mg et sulfate de pseudoéphédrine à 120 mg	Témoin : Capsule de loratadine à 5 mg et comprimé de sulfate de pseudoéphédrine à 120 mg	Valeur p
ASC (ng x h/mL)	4,98	3,89	0,06
C _{max} (ng/mL)	1,67	1,67	0,99
T _{max} (h)	1,67	1,38	0,39

Tableau 7 : Paramètres pharmacocinétiques moyens (n = 12) de la descarboéthoxyloratadine suivant l'administration de doses multiples (10 jours) de l'association loratadine/sulfate de pseudoéphédrine

Paramètre	Médicament expérimental Comprimés de loratadine à 5 mg et sulfate de pseudoéphédrine à 120 mg	Témoin : Capsule de loratadine à 5 mg et comprimé de sulfate de pseudoéphédrine à 120 mg	Valeur p
ASC (ng x h/mL)	83,31	117,16	0,25
C _{max} (ng/mL)	5,15	5,20	0,95
T _{max} (h)	2,55	5,95	0,34

CLARITIN® ALLERGIES + SINUS EXTRA FORT (loratadine à 10 mg et sulfate de pseudoéphédrine à 240 mg)

Une étude croisée sur les interactions médicamenteuses a été réalisée pour comparer les comprimés 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.

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 comprimé à libération modifiée CLARITIN® ALLERGIES + SINUS EXTRA FORT.

Tableau 8 : Moyenne arithmétique des paramètres pharmacocinétiques de la loratadine pour le comprimé à libération immédiate CLARITIN® à 10 mg et le comprimé à libération modifiée CLARITIN® ALLERGIES + SINUS EXTRA FORT

Paramètre	Comprimé à libération immédiate CLARITIN® à 10 mg	Comprimé à libération modifiée CLARITIN® ALLERGIES + SINUS EXTRA FORT
C _{max} (ng/mL)	3,12	3,68
ASC (ng x h/mL)	8,76	9,34
T _{max} (h)	1,52	1,23

Tableau 9 : Moyenne arithmétique des paramètres pharmacocinétiques de la desloratadine (métabolite principal de la loratadine) pour le comprimé à libération immédiate CLARITIN® à 10 mg et le comprimé à libération modifiée CLARITIN® ALLERGIES + SINUS EXTRA FORT

Paramètre	Comprimé à libération immédiate CLARITIN® à 10 mg	Comprimé à libération modifiée CLARITIN® ALLERGIES + SINUS EXTRA FORT
C _{max} (ng/mL)	3,40	3,54
ASC (ng x 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 comprimés 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

< CLARITIN® ALLERGIES + SINUS > < loratadine à 5 mg/sulfate de pseudoéphédrine à 120 mg >
 < CLARITIN® ALLERGIES + SINUS EXTRA FORT > < loratadine à 10 mg/sulfate de pseudoéphédrine à 240 mg >

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 comprimés 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.

Études sur l'effet de la nourriture

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 comprimé 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 comprimés 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 comprimés 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 comprimés 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.

Corrélation *in vitro/in vivo* (CIVIV)

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 comprimé 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.

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

CLARTIN® ALLERGIES + SINUS : Conserver entre 15 et 30 °C.

CLARITIN® ALLERGIES + SINUS EXTRA FORT : Conserver entre 15 et 30 °C. Protéger de l'humidité excessive.

12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT

Aucune.

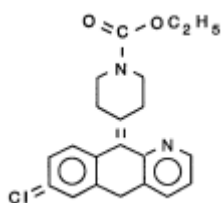
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Dénomination commune : loratadine
Nom chimique : éthylester d'acide 4-(8-chloro-5,6-dihydro-11H-benzo-[5,6]-cyclohepta-[1,2b] pyridin-11-ylidène)-1-pipéridinecarboxylique
Formule moléculaire et masse moléculaire :
 $C_{22}H_{23}ClN_2O_2 / 382,89$

Formule développée :

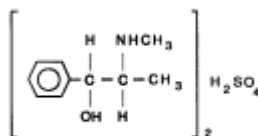


Propriétés physicochimiques : poudre blanche à blanc cassé qui fond entre 131 et 137 °C

Substance pharmaceutique

Dénomination commune : sulfate de pseudoéphédrine
Nom chimique : (1S, 2S)-2-Méthylamino-1-phénylpropane-1-ol sulfate (alpha)-alpha-[(1S)-1-(Méthylamino)éthyl]sulfate de benzène-méthanol
Formule moléculaire et masse moléculaire :
 $(C_{10}H_{15}NO)_2 \cdot H_2SO_4 / 428,54$

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : cristaux ou poudre blancs à blanc cassé

14 ÉTUDES CLINIQUES

14.1 Plan et caractéristiques démographiques de l'étude

CLARITIN® ALLERGIES + SINUS (loratadine à 5 mg et sulfate de pseudoéphédrine à 120 mg)

L'efficacité et l'innocuité des comprimés à libération modifiée CLARITIN® ALLERGIES + SINUS ont été analysées dans le cadre d'essais rigoureusement contrôlés où elles ont été comparées à celles de la loratadine à 5 mg, au sulfate de pseudoéphédrine à 120 mg et à un placebo.

Paramètre d'évaluation de l'efficacité

Des études multicentriques à répartition aléatoire menées à double insu avec groupes parallèles ont été menées au cours de la saison des allergies automnale et printanière dans diverses régions géographiques auprès de patients qui présentaient des signes et des symptômes de rhinite allergique saisonnière. Des épreuves de dépistage d'antigène ont été réalisées avant le commencement de l'étude pour confirmer l'hypersensibilité des patients aux pollens saisonniers indigènes dans leur région géographique. Les médicaments à l'étude et le placebo ont été administrés par voie orale deux fois par jour pendant 14 jours dans le cadre de 4 études et pendant 28 jours dans le cadre d'une autre étude. Les signes et les symptômes nasaux pris en considération lors de l'évaluation comprenaient l'écoulement et la congestion nasale, les démangeaisons du nez et les éternuements. Les signes et les symptômes non nasaux, comme les démangeaisons et la rougeur des yeux, le larmolement et les démangeaisons des oreilles et du palais ont également été évalués. L'intensité de chacun des signes et symptômes a été évaluée au départ et aux jours 4, 8 et 15 pendant les études de 14 jours, et une fois par semaine pendant l'étude de 28 jours. Le paramètre principal d'efficacité était la variation du score des symptômes totaux entre le départ et les moments prédéterminés du traitement. Les principaux moments prédéterminés pour déterminer l'efficacité étaient la première évaluation du traitement (jour 4 des études de 14 jours et semaine 1 de l'étude de 28 jours) et l'évaluation de fin de traitement, qui était considérée comme la dernière évaluation valide du patient dans le cadre de l'étude.

CLARITIN® ALLERGIES + SINUS EXTRA FORT (loratadine à 10 mg et sulfate de pseudoéphédrine à 240 mg)

L'efficacité et l'innocuité des comprimés à libération modifiée CLARITIN® ALLERGIES + SINUS EXTRA FORT ont été analysées dans :

- un essai rigoureusement contrôlé où elles ont été comparées à celles de la loratadine, à la pseudoéphédrine et à un placebo;
- deux essais rigoureusement contrôlés où elles ont été comparées à celles des comprimés à libération modifiée CLARITIN® ALLERGIES + SINUS (loratadine à 5 mg et sulfate de pseudoéphédrine à 120 mg) et à un placebo.

14.2 Résultats des études

CLARITIN® ALLERGIES + SINUS (loratadine à 5 mg et sulfate de pseudoéphédrine à 120 mg)

I. Scores de symptômes totaux – Études menées en automne

Dans le cadre des deux études menées pendant la saison des allergies automnales, les patients traités aux comprimés à libération modifiée CLARITIN® ALLERGIES + SINUS (loratadine et sulfate de pseudoéphédrine) ont présenté une réduction significative sur le plan statistique ($p < 0,05$) de leur score de symptômes totaux et de leurs symptômes nasaux et non nasaux totaux, comparativement aux patients qui avaient reçu le placebo, lors de l'évaluation effectuée au jour 4 et de l'évaluation de fin de traitement.

Une de ces études a révélé que comparativement à leurs composantes actives administrées en monothérapie (la loratadine et le sulfate de pseudoéphédrine), les comprimés à libération modifiée CLARITIN® ALLERGIES + SINUS (loratadine et sulfate de pseudoéphédrine) étaient significativement plus efficaces ($p < 0,05$) pour réduire les symptômes totaux et les symptômes nasaux totaux. De plus, les comprimés à libération modifiée CLARITIN® ALLERGIES + SINUS (loratadine et sulfate de pseudoéphédrine) étaient aussi efficaces que la loratadine et significativement plus efficaces [$p < 0,05$] que le sulfate de pseudoéphédrine pour réduire les symptômes non nasaux totaux au jour 4 et lors de l'évaluation de fin de traitement.

I. Scores de symptômes totaux – Études menées au printemps

Dans le cadre de ces deux études, les patients traités aux comprimés à libération modifiée CLARITIN® ALLERGIES + SINUS (loratadine et sulfate de pseudoéphédrine) ont présenté une réduction significative sur le plan statistique ($p < 0,05$) ($p < 0,01$) de leur score de symptômes totaux et de leurs symptômes nasaux et non nasaux totaux, comparativement aux patients qui avaient reçu le placebo, lors de l'évaluation initiale et de l'évaluation de fin de traitement.

Dans une de ces études, les comprimés à libération modifiée CLARITIN® ALLERGIES + SINUS (loratadine et sulfate de pseudoéphédrine) étaient significativement plus efficaces ($p < 0,04$) que la loratadine pour réduire l'ensemble des symptômes totaux et les symptômes nasaux totaux lors de l'évaluation de fin de traitement. Une analyse distincte des effets du traitement a également été réalisée chez les patients dont les scores de symptômes totaux étaient élevés ou faibles au départ. Cette analyse a été réalisée pour déterminer avec exactitude la contribution de chacune des composantes actives à l'efficacité des comprimés à libération modifiée CLARITIN® ALLERGIES + SINUS (loratadine et sulfate de pseudoéphédrine). Chez les patients dont les symptômes totaux étaient plus intenses au départ, les comprimés à libération modifiée CLARITIN® ALLERGIES + SINUS (loratadine et sulfate de pseudoéphédrine) étaient considérablement supérieurs au sulfate de pseudoéphédrine pour réduire les symptômes totaux et les symptômes non nasaux totaux. Selon la tendance observée, c'est-à-dire l'effet statistiquement significatif des comprimés à libération modifiée CLARITIN® ALLERGIES + SINUS (loratadine et sulfate de pseudoéphédrine), cette préparation serait supérieure au sulfate de pseudoéphédrine pour réduire les symptômes nasaux totaux.

Les résultats de l'autre étude ont révélé qu'à l'évaluation au jour 4 et à l'évaluation de fin de traitement, les comprimés à libération modifiée CLARITIN® ALLERGIES + SINUS (loratadine et sulfate de pseudoéphédrine) étaient significativement supérieurs ($p \leq 0,01$) à la loratadine et au sulfate de pseudoéphédrine pour réduire les scores moyens de symptômes totaux. Lors de l'évaluation de fin de traitement, la réduction moyenne des symptômes nasaux et non nasaux totaux était également

statistiquement significative ($p \leq 0,05$) chez les patients traités aux comprimés à libération modifiée CLARITIN® ALLERGIES + SINUS (loratadine et sulfate de pseudoéphédrine).

Dans l'autre étude, les résultats révélaient également que lorsque les comprimés à libération modifiée CLARITIN® ALLERGIES + SINUS (loratadine et sulfate de pseudoéphédrine) étaient comparés à chacune leurs composantes en monothérapie (la loratadine et le sulfate de pseudoéphédrine), ils étaient significativement plus efficaces ($p < 0,05$) pour soulager les symptômes nasaux et non nasaux de la rhinite allergique saisonnière.

Une étude de 28 jours a corroboré les résultats des études de 14 jours menées à l'automne et au printemps. Les comprimés à libération modifiée CLARITIN® ALLERGIES + SINUS (loratadine et sulfate de pseudoéphédrine) se sont systématiquement et statistiquement ($p < 0,05$) révélés plus efficaces que le placebo pour réduire les scores moyens de symptômes totaux, de symptômes nasaux totaux et de symptômes non nasaux totaux à l'évaluation de la semaine 1 et à l'évaluation de fin de traitement. L'importance du soulagement des symptômes que procurent les comprimés à libération modifiée CLARITIN® ALLERGIES + SINUS (loratadine et sulfate de pseudoéphédrine) et le placebo était semblable à celle qui avait été observée lors des études précédentes. De plus, le soulagement des symptômes que procurent les comprimés à libération modifiée CLARITIN® ALLERGIES + SINUS (loratadine et sulfate de pseudoéphédrine) a été maintenu tout au long du traitement de 4 semaines.

II. Scores de congestion nasale

Les effets des comprimés à libération modifiée CLARITIN® ALLERGIES + SINUS (loratadine et sulfate de pseudoéphédrine) sur la congestion nasale, symptôme le plus susceptible de répondre au traitement au sulfate de pseudoéphédrine, ont été évalués séparément dans toutes les études. La réduction moyenne du pourcentage des scores de congestion nasale chez les patients traités aux comprimés à libération modifiée CLARITIN® ALLERGIES + SINUS (loratadine et sulfate de pseudoéphédrine) était de l'ordre de 40 % à 48 % dans les études réalisées à l'automne et de 41 % à 55 % dans les études réalisées au printemps. Dans la plupart des cas, les comprimés à libération modifiée CLARITIN® ALLERGIES + SINUS (loratadine et sulfate de pseudoéphédrine) étaient significativement plus efficaces ($p < 0,05$) que le placebo pour réduire ce symptôme.

Par ailleurs, le sulfate de pseudoéphédrine était significativement plus efficace ($p < 0,05$) que le placebo dans trois des quatre études, alors que la loratadine seule n'était significativement supérieure au placebo dans aucune des études. Les comprimés à libération modifiée CLARITIN® ALLERGIES + SINUS (loratadine et sulfate de pseudoéphédrine) étaient comparables ou légèrement supérieurs au sulfate de pseudoéphédrine seul pour réduire la congestion nasale.

Innocuité

Les comprimés à libération modifiée CLARITIN® ALLERGIES + SINUS (loratadine et sulfate de pseudoéphédrine) ont été bien tolérés par tous les patients. Aucun effet indésirable sérieux ou inhabituel n'a été signalé relativement aux médicaments de l'étude. Peu importe l'étude, aucune variation cliniquement significative par rapport aux valeurs de départ n'a été observée sur le plan des signes vitaux au moment des évaluations effectuées au cours du traitement ou sur le plan des résultats des épreuves de laboratoire effectuées après le traitement.

< CLARITIN® ALLERGIES + SINUS > < loratadine à 5 mg/sulfate de pseudoéphédrine à 120 mg >
< CLARITIN® ALLERGIES + SINUS EXTRA FORT > < loratadine à 10 mg/sulfate de pseudoéphédrine à 240 mg >

En résumé, les résultats de ces études cliniques ont clairement fait la preuve que les comprimés à libération modifiée CLARITIN® ALLERGIES + SINUS (loratadine et sulfate de pseudoéphédrine) sont sûrs et plus efficaces que leurs deux composantes administrées en monothérapie et que le placebo dans le traitement des patients atteints de rhinite allergique saisonnière.

CLARITIN® ALLERGIES + SINUS EXTRA FORT (loratadine à 10 mg et sulfate de pseudoéphédrine à 240 mg)

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 comprimés à libération modifiée CLARITIN® ALLERGIES + SINUS EXTRA FORT, comparativement aux patients qui avaient reçu le placebo. Les comprimés 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 comprimés 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.

14.3 Études de biodisponibilité comparatives

CLARITIN® ALLERGIES + SINUS (loratadine à 5 mg et sulfate de pseudoéphédrine à 120 mg)

Étude à répartition aléatoire ouverte et croisée avec 4 permutations visant à comparer la bioéquivalence d'une dose unique de la préparation expérimentale (comprimé de loratadine à 5 mg/sulfate de pseudoéphédrine à 120 mg à libération prolongée sur 12 heures) à celle d'une dose unique de CLARITIN® ALLERGIES + SINUS (préparation de référence, comprimé de loratadine à 5 mg/sulfate de pseudoéphédrine à 120 mg à libération prolongée sur 12 heures) chez des sujets à jeun ou non à jeun. Cette étude a été menée auprès de 54 sujets adultes en bonne santé. Une phase de sevrage de 14 jours a été observée entre l'administration des doses.

SOMMAIRE DES DONNÉES COMPARATIVES SUR LA BIODISPONIBILITÉ

Loratadine (à jeun) (1 x 5 mg) D'après les données mesurées non corrigées quant à la puissance Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV [%])				
Paramètre	Médicament expérimental ¹	Référence ²	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance de 90 %
ASC _T (pg·h/mL)	3 132,1 4 902,3 (129,68)	3 194,5 4 928,8 (117,41)	96,33	89,32 à 103,89
ASC _I (pg·h/mL)	3 419,3 5 361,8 (128,21)	3 488,2 5 397,6 (116,53)	96,29	89,18 à 103,96
C _{max} (pg/mL)	1 330 1 830 (92,8)	1 150 1 650 (99,3)	114,91	103,20 à 127,96
T _{max} ³ (h)	1,00 (0,995 à 1,50)	1,50 (0,998 à 5,00)	Sans objet	Sans objet
T _½ (h)	10,1 (122)	11,0 (114)	Sans objet	Sans objet

1. Médicament expérimental = comprimés Claritin®-D à libération prolongée 12 heures (loratadine à 5 mg/sulfate de pseudoéphédrine à 120 mg)
2. Médicament de référence = CLARITIN® ALLERGIES + SINUS (loratadine à 5 mg/sulfate de pseudoéphédrine à 120 mg) (Canada)
3. Exprimée sous forme de médiane (min-max)

Loratadine (non à jeun) (1 x 5 mg) D'après les données mesurées non corrigées quant à la puissance Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV [%])				
Paramètre	Médicament expérimental ¹	Référence ²	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance de 90 %
ASC _T (pg·h/mL)	5 711,0 7480,8 (85,712)	6 008,1 8274,9 (95,307)	95,29	88,39 à 102,71
ASC _I (pg·h/mL)	6 298,1 8 239,9(84,393)	6 483,1 8975,8 (94,957)	95,77	88,62 à 103,50
C _{max} (pg/mL)	1 380 1770 (72,2)	1 520 1970 (75,4)	91,03	81,81 à 101,30
T _{max} ³ (h)	2,50 (1,00 à 5,00)	2,50 (1,50 à 6,00)	Sans objet	Sans objet
T _½ (h)	15,2 (84,4)	15,0 (88,2)	Sans objet	Sans objet

1. Médicament expérimental = comprimés Claritin®-D à libération prolongée 12 heures (loratadine à 5 mg/sulfate de pseudoéphédrine à 120 mg)
2. Médicament de référence = CLARITIN® ALLERGIES + SINUS (loratadine à 5 mg/sulfate de pseudoéphédrine à 120 mg) (Canada)
3. Exprimée sous forme de médiane (min-max)

Pseudoéphédrine (à jeun) (1 x 120 mg) D'après les données mesurées non corrigées quant à la puissance Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV [%])				
Paramètre	Médicament expérimental ¹	Référence ²	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance de 90 %
ASC _T (ng·h/mL)	4 147 4 242 (21,81)	4 054 4 197 (26,43)	102,21	98,73 à 105,82
ASC _I (ng·h/mL)	4 208 4 303 (21,61)	4 104 4 244 (26,13)	101,38	98,15 à 104,71
C _{max} (ng/mL)	377 383 (17,2)	366 373 (19,5)	103,39	99,36 à 107,58
T _{max} ³ (h)	5,00 (3,50 à 8,00)	5,50 (2,00 à 10,0)	Sans objet	Sans objet
T _½ (h)	5,10 (17,0)	5,04 (19,8)	Sans objet	Sans objet

1. Médicament expérimental = comprimés Claritin®-D à libération prolongée 12 heures (loratadine à 5 mg/sulfate de pseudoéphédrine à 120 mg)
2. Médicament de référence = CLARITIN® ALLERGIES + SINUS (loratadine à 5 mg/sulfate de pseudoéphédrine à 120 mg) (Canada)
3. Exprimée sous forme de médiane (min-max)

Pseudoéphédrine (non à jeun) (1 x 120 mg) D'après les données mesurées non corrigées quant à la puissance Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV [%])				
Paramètre	Médicament expérimental ¹	Référence ²	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance de 90 %
ASC _T (ng·h/mL)	3 744 3 842 (23,80)	3 930 4 080 (28,05)	99,05	91,81 à 98,41
ASC _I (ng·h/mL)	3 808 3 905 (23,47)	3 976 4 125 (27,81)	94,61	91,59 à 97,72
C _{max} (ng/mL)	403 411 (20,3)	384 394 (22,4)	104,43	100,36 à 108,67
T _{max} ³ (h)	5,00 (3,00 à 12,0)	6,00 (4,50 à 8,04)	Sans objet	Sans objet
T _½ (h)	4,74 (15,7)	4,97 (20,7)	Sans objet	Sans objet

1. Médicament expérimental = comprimés Claritin®-D à libération prolongée 12 heures (loratadine à 5 mg/sulfate de pseudoéphédrine à 120 mg)
2. Médicament de référence = CLARITIN® ALLERGIES+ SINUS (loratadine à 5 mg/sulfate de pseudoéphédrine à 120 mg) (Canada)
3. Exprimée sous forme de médiane (min-max)

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale :

Loratadine/sulfate de pseudoéphédrine

Au cours d'études portant sur de très fortes doses uniques, la toxicité des comprimés à libération modifiée de loratadine/sulfate de pseudoéphédrine s'est révélée être faible. On estime que les valeurs de DL₅₀ 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 à libération modifiée 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.

Au cours des études sur la toxicité à long terme de la loratadine réalisées sur des souris, des rats et des singes, des modifications des organes reproducteurs des rats mâles ont été observées. Ces modifications, qui consistaient en une diminution du poids de la prostate et des testicules, se sont révélées sans conséquence après une période de récupération de 28 jours. Des changements similaires ont été observés chez des rats mâles à la suite de l'administration de composés tels que l'antazoline, la dexchlorphéniramine, la méclozine, la phenbenzamine et la pyribenzamine.

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.

Cancérogénicité :

Les études de carcinogénicité ont révélé que la loratadine n'est pas carcinogène. Le sulfate de pseudoéphédrine n'est pas non plus considéré comme carcinogène. Par conséquent, les comprimés à libération modifiée de loratadine/sulfate de pseudoéphédrine ne sont pas plus toxiques que la loratadine et le sulfate de pseudoéphédrine administrés en monothérapie.

Génotoxicité :

Les études de mutagénicité ont révélé que la loratadine n'est pas mutagène. Le sulfate de pseudoéphédrine n'est pas non plus considéré comme mutagène. 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.

Toxicologie pour la reproduction et le développement :

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

< CLARITIN® ALLERGIES + SINUS > < loratadine à 5 mg/sulfate de pseudoéphédrine à 120 mg >
< CLARITIN® ALLERGIES + SINUS EXTRA FORT > < loratadine à 10 mg/sulfate de pseudoéphédrine à 240 mg >

pouvant atteindre 120 mg/kg/jour.

Les études de tératologie ont révélé que la loratadine n'est pas tératogène. Le sulfate de pseudoéphédrine n'est pas non plus considéré comme 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.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

CLARITIN® ALLERGIES + SINUS

Comprimés à libération modifiée de loratadine et sulfate de pseudoéphédrine

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre ou recevoir **CLARITIN® ALLERGIES + SINUS**. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **CLARITIN® ALLERGIES + SINUS** sont disponibles.

Pourquoi utilise-t-on CLARITIN® ALLERGIES + SINUS?

- Procure un soulagement rapide et de longue durée pendant 12 heures des symptômes d'allergie (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 larmolement, les éternuements, l'écoulement nasal, les démangeaisons du nez, l'écoulement postnasal, la congestion nasale et la pression ou la congestion des sinus.

Comment CLARITIN® ALLERGIES + SINUS agit-il?

CLARITIN® ALLERGIES + SINUS 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 larmolement, les éternuements, l'écoulement nasal, les démangeaisons du nez.

- 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 procure 12 heures de soulagement des symptômes d'allergie et des sinus.

Quels sont les ingrédients de CLARITIN® ALLERGIES + SINUS?

Ingrédients médicinaux : loratadine, sulfate de pseudoéphédrine

Ingrédients non médicinaux : croscarmellose de sodium, dioxyde de titane, encre noire, hypromellose, lactose, phosphate dicalcique dihydraté, povidone et stéarate de magnésium.

CLARITIN® ALLERGIES + SINUS se présente sous la forme pharmaceutique suivante :

Comprimés à libération modifiée : 5 mg de loratadine et 120 mg de sulfate de pseudoéphédrine.

N'utilisez pas CLARITIN® ALLERGIES + SINUS 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;
- 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 atteint(e) de glaucome à angle fermé (augmentation de la pression dans l'œil);

- si vous avez de la difficulté à uriner 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.

Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser CLARITIN® ALLERGIES + SINUS, afin d'assurer le bon usage du médicament et réduire la possibilité d'effets indésirables. Informez votre professionnel de la santé de votre état actuel ainsi que de vos problèmes de santé, notamment :

- vous êtes enceinte ou essayez de concevoir;
- vous allaitez;
- vous êtes une personne âgée (60 ans ou plus);
- vous prenez d'autres médicaments;
- vous avez une maladie du foie ou du rein;
- vous êtes diabétique;
- vous avez des problèmes d'estomac (ulcère ou obstruction).

Autres mises en garde

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 ce médicament 48 heures avant de subir des tests d'allergies sur la peau (épreuves de sensibilité).

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les médicaments et produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments d'ordonnance et en vente libre, vitamines,

minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.

Les produits suivants pourraient interagir avec CLARITIN® ALLERGIES + SINUS :

- inhibiteurs de la monoamine-oxydase;
- méthylidopa;
- mécamylamine;
- réserpine et alcaloïdes de l'ellébore;
- bêta-bloquants;
- digitaline;
- antiacides;
- kaolin;
- furazolidone;
- kétoconazole;
- érythromycine;
- cimétidine;
- guanéthidine;
- autres agents sympathomimétiques.

Comment utiliser CLARITIN® ALLERGIES + SINUS?

- Avaler en entier avec de l'eau. Ne pas écraser, briser, croquer ou dissoudre le comprimé.

Dose habituelle

- Adultes et enfants (12 ans et plus) : un comprimé toutes les 12 heures. Ne prenez pas plus de deux comprimés par période de 24 heures.
- Traitement d'une durée limitée de 3 mois, sauf avis contraire du médecin.

Surdose

Si vous pensez qu'une personne dont vous vous occupez ou que vous-même avez pris ou reçu une trop grande quantité de CLARITIN® ALLERGIES + SINUS, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée

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

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à CLARITIN® ALLERGIES + SINUS?

Lorsque vous prenez ou recevez CLARITIN® ALLERGIES + SINUS, vous pourriez présenter des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

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 et mesures à prendre	
Symptôme ou effet	Cessez de prendre ou de recevoir le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
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	✓

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en consultant la page Web sur la déclaration des effets secondaires (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation

Conservez entre 15 et 30 °C. Gardez hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir plus sur CLARITIN® ALLERGIES + SINUS

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patients. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada : (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>) ou le site Web du fabricant www.bayer.ca.

Le présent feuillet a été rédigé par Bayer Inc.

Dernière révision : 1 novembre 2022

® MC voir www.bayer.ca/tm-mc

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

CLARITIN® ALLERGIES + SINUS EXTRA FORT

Comprimés à libération modifiée de loratadine et sulfate de pseudoéphédrine

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre ou recevoir **CLARITIN® ALLERGIES + SINUS EXTRA FORT**. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **CLARITIN® ALLERGIES + SINUS EXTRA FORT** sont disponibles.

Pourquoi utilise-t-on CLARITIN® ALLERGIES + SINUS EXTRA FORT?

- Procure un soulagement rapide et de longue durée pendant 24 heures des symptômes d'allergie (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 larmolement, les éternuements, l'écoulement nasal, les démangeaisons du nez, l'écoulement postnasal, la congestion nasale et la pression ou la congestion des sinus.

Comment CLARITIN® ALLERGIES + SINUS EXTRA FORT agit-il?

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 larmolement, 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 procure 24 heures de soulagement des symptômes d'allergie et des sinus.

Quels sont les ingrédients de CLARITIN® ALLERGIES + SINUS EXTRA FORT?

Ingrédients médicinaux : loratadine, sulfate de pseudoéphédrine

Ingrédients non médicinaux : cire de carnauba, dioxyde de silicium, dioxyde de titane, éthylcellulose, hydroxypropyl cellulose, hydroxypropylméthyl cellulose, phosphate dicalcique dihydraté, polyéthylène glycol, povidone, stéarate de magnésium et saccharose.

CLARITIN® ALLERGIES + SINUS EXTRA FORT se présente sous la forme pharmaceutique suivante :

Comprimés à libération modifiée : 10 mg de loratadine et 240 mg de sulfate de pseudoéphédrine.

N'utilisez pas CLARITIN® ALLERGIES + SINUS EXTRA FORT 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;
- 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 atteint(e) de glaucome à angle fermé (augmentation de la pression dans l'œil);
- si vous avez de la difficulté à uriner 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;
- si vous avez de la difficulté à avaler.

Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser CLARITIN® ALLERGIES + SINUS, afin d'assurer le bon usage du médicament et réduire la possibilité d'effets indésirables. Informez votre professionnel de la santé de votre état actuel ainsi que de vos problèmes de santé, notamment :

- vous êtes enceinte ou essayez de concevoir;
- vous allaitez;
- vous êtes une personne âgée (60 ans ou plus);
- vous prenez d'autres médicaments;
- vous avez une maladie du foie ou du rein;
- vous êtes diabétique;
- vous avez des problèmes d'estomac (ulcère ou obstruction).

Autres mises en garde

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 ce médicament 48 heures avant de subir des tests d'allergies sur la peau (épreuves de sensibilité).

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les médicaments et produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments d'ordonnance et en vente libre, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.

Les produits suivants pourraient 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;
- guanéthidine;
- autres agents sympathomimétiques.

Comment utiliser CLARITIN® ALLERGIES + SINUS EXTRA FORT?

- Avaler en entier avec de l'eau. Peut être pris avec ou sans nourriture. Ne pas écraser, briser ou croquer le comprimé.

Dose habituelle

- Adultes et enfants (12 ans et plus) : un comprimé par jour.
- Traitement d'une durée limitée de 3 mois, sauf avis contraire du médecin.

Surdose

Si vous pensez qu'une personne dont vous vous occupez ou que vous-même avez pris ou reçu une trop grande quantité de CLARITIN® ALLERGIES + SINUS EXTRA FORT, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des

urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée

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

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à CLARITIN® ALLERGIES + SINUS EXTRA FORT?

Lorsque vous prenez ou recevez CLARITIN® ALLERGIES + SINUS EXTRA FORT, vous pourriez présenter des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

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 et mesures à prendre	
Symptôme ou effet	Cessez de prendre ou de recevoir le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
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	✓

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire inconfortable qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en consultant la page Web sur la déclaration des effets secondaires (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Pour en savoir plus sur CLARITIN® ALLERGIES + SINUS EXTRA FORT

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patients. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada : (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>) ou le site Web du fabricant www.bayer.ca.

Le présent feuillet a été rédigé par Bayer Inc.

Dernière révision : 1 novembre 2022

® MC voir www.bayer.ca/tm-mc

Conservation

Conservez entre 15 et 30 °C. Protégez de l'humidité excessive. Gardez hors de la portée et de la vue des enfants.