

TITLE - DESLORATADINE + MONTELUKAST / CLARINEX AERIUS SINGULAIR MEDICATION PATIENT INFORMATION IN FRENCH

Source : Accessdata

CLARINEX® (desloratadine) COMPRIMÉS, SIROP, REDITABS®COMPRIMÉS

Disclaimer : Document presented by www.911GlobalMeds.com



Express Medicine Shipments, Globally!

FOR PUBLIC INTEREST & INFORMATION ONLY.
NO BRAND OR GENERIC MEDICINE IS BEING PROMOTED
FOR SALES FROM THE CONTENT OF THIS DOCUMENT.

DESCRIPTIF : CLARINEX(desloratadine)**Comprimés**sont des comprimés pelliculés bleu clair, ronds, contenant 5 mg de desloratadine, un antihistaminique, à administrer par voie orale. Il contient également les excipients suivants : phosphate de calcium dibasique dihydraté USP, cellulose microcristalline NF, amidon de maïs NF, talc USP, cire de carnauba NF, cire blanche NF, matériau d'enrobage composé de lactose monohydraté, d'hypromellose, de dioxyde de titane, de polyéthylène glycol et de bleu FD&C. # 2 Lac d'Aluminium.

Sirop CLARINEXest un liquide orange clair contenant 0,5 mg/1 ml de desloratadine. Le sirop contient les ingrédients inactifs suivants : propylène glycol USP, solution de sorbitol USP, acide citrique (anhydre) USP, citrate de sodium dihydraté USP, benzoate de sodium NF, édétate disodique USP, eau purifiée USP. Il contient également du sucre granulé, des arômes naturels et artificiels pour le chewing-gum et le colorant FDC Yellow #6.

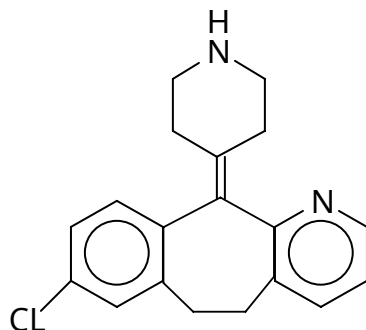
Le**CLARINEX RediTabs®**marque de comprimés à désintégration orale de desloratadine sont des comprimés rouges clairs, plats, ronds, tachetés avec un **n**« A » gravé sur une face pour les comprimés à 5 mg et « K » gravé sur une face pour les comprimés à 2,5 mg. Chaque comprimé RediTabs contient 5 mg ou 2,5 mg de desloratadine. Il contient également les ingrédients inactifs suivants : mannitol USP, cellulose microcristalline NF, amidon prégélatinisé, NF, glycolate d'amidon sodique, USP, stéarate de magnésium NF, copolymère de méthacrylate butylé, crospovidone, NF, aspartame NF, acide citrique USP, bicarbonate de sodium USP, colloïdal dioxyde de silicium, NF, oxyde de fer rouge NF et arôme tutti frutti.

La desloratadine est une poudre blanche à blanc cassé légèrement soluble dans l'eau, mais très soluble dans l'éthanol et le propylène glycol. Il a une formule empirique :



SCHERING-PLOUGH RESEARCH INSTITUTE

C₁₉H₁₉ClN₂ et un poids moléculaire de 310,8. Le nom chimique est 8-chloro-6,11-dihydro-11-(4-pipéridinylidène)-5H-benzo[5,6]cyclohepta[1,2-b]pyridine et a la structure suivante :



PHARMACOLOGIE CLINIQUE : Mécanisme d'action : La desloratadine est un antagoniste tricyclique de l'histamine à longue durée d'action avec H₁ sélectif-activité antagoniste des récepteurs de l'histamine. Les données de liaison aux récepteurs indiquent qu'à une concentration de 2 à 3 ng/mL (7 nanomolaires), la desloratadine montre une interaction significative avec l'histamine humaine H₁-récepteur. La desloratadine a inhibé la libération d'histamine par les mastocytes humains *in vitro*.

Résultats d'une étude de distribution tissulaire radiomarquée chez le rat et d'un radioligand H₁- une étude de liaison aux récepteurs chez le cobaye a montré que la desloratadine ne traversait pas facilement la barrière hémato-encéphalique.

Pharmacocinétique : Absorption : Après administration orale de 5 mg de desloratadine une fois par jour pendant 10 jours à des volontaires sains normaux, le temps moyen jusqu'aux concentrations plasmatiques maximales (T_{maximum}) s'est produit environ 3 heures après l'administration et les concentrations plasmatiques maximales moyennes à l'état d'équilibre (C_{maximum}) et la zone sous la courbe concentration-temps (AUC) de 4 ng/mL et 56,9 ng·h/mL ont été observés, respectivement. Ni les aliments ni le jus de pamplemousse n'ont eu d'effet sur la biodisponibilité (C_{maximum} et AUC) de la desloratadine.



Le profil pharmacocinétique du sirop CLARINEX a été évalué dans une étude croisée à trois voies chez 30 volontaires adultes. Une dose unique de 10 ml de sirop CLARINEX contenant 5 mg de desloratadine était bioéquivalente à une dose unique de 5 mg de comprimé CLARINEX. La nourriture n'a eu aucun effet sur la biodisponibilité (AUC et C_{maximum}) du Sirop CLARINEX.

Le profil pharmacocinétique des comprimés CLARINEX RediTabs a été évalué dans une étude croisée à trois voies chez 24 volontaires adultes. Un seul comprimé CLARINEX RediTabs contenant 5 mg de desloratadine était bioéquivalent à un seul comprimé CLARINEX Reditabs de 5 mg (formulation originale) pour la desloratadine et la 3-hydroxydesloratadine. L'eau n'a eu aucun effet sur la biodisponibilité (AUC et C_{maximum}) des comprimés CLARINEX RediTabs

Distribution: La desloratadine et la 3-hydroxydesloratadine sont liées respectivement à environ 82 % à 87 % et 85 % à 89 %, aux protéines plasmatiques. La liaison aux protéines de la desloratadine et de la 3-hydroxydesloratadine n'a pas été altérée chez les sujets présentant une insuffisance rénale.

Métabolisme: La desloratadine (un métabolite majeur de la loratadine) est largement métabolisée en 3-hydroxydesloratadine, un métabolite actif, qui est ensuite glucuronidé. La ou les enzymes responsables de la formation de la 3-hydroxydesloratadine n'ont pas été identifiées. Les données des essais cliniques indiquent qu'un sous-ensemble de la population générale a une capacité réduite à former de la 3-hydroxydesloratadine et est un mauvais métaboliseur de la desloratadine. Dans les études pharmacocinétiques ($n = 3748$), environ 6 % des sujets ont été pauvres métaboliseurs de la desloratadine (définis comme un sujet avec un rapport ASC de la 3-hydroxydesloratadine à la desloratadine inférieur à 0,1, ou un sujet avec une demi-vie de la desloratadine supérieure à 50 heures). Ces études pharmacocinétiques ont inclus des sujets âgés de 2 à 70 ans, dont 977 sujets âgés de 2 à 5 ans, 1575 sujets âgés de 6 à 11 ans et 1196 sujets âgés de 12 à 70 ans. Il n'y avait pas

différence dans la prévalence des métaboliseurs lents selon les groupes d'âge. La fréquence des métaboliseurs lents était plus élevée chez les Noirs (17 %, n = 988) que chez les Caucasiens (2 %, n = 1 462) et les Hispaniques (2 %, n = 1 063). L'exposition médiane (ASC) à la desloratadine chez les métaboliseurs lents était environ 6 fois plus élevée que chez les sujets qui ne sont pas des métaboliseurs lents. Les sujets métaboliseurs lents de la desloratadine ne peuvent pas être identifiés de manière prospective et seront exposés à des niveaux plus élevés de desloratadine après administration de la dose recommandée de desloratadine. Dans les études d'innocuité cliniques multidoses, où le statut du métaboliseur a été identifié, un total de 94 métaboliseurs lents et 123 métaboliseurs normaux ont été recrutés et traités avec le sirop CLARINEX pendant 15 à 35 jours. Dans ces études, aucune différence globale de sécurité n'a été observée entre les métaboliseurs lents et les métaboliseurs normaux. Bien qu'il n'ait pas été observé dans ces études, un risque accru d'effets indésirables liés à l'exposition chez les patients métaboliseurs lents ne peut être exclu.

Élimination: La demi-vie d'élimination moyenne de la desloratadine était de 27 heures. C_{maximum} et les valeurs de l'ASC ont augmenté de manière proportionnelle à la dose après des doses orales uniques comprises entre 5 et 20 mg. Le degré d'accumulation après 14 jours d'administration correspondait à la demi-vie et à la fréquence d'administration. Une étude sur le bilan massique humain a documenté une récupération d'environ 87 % de la dose de C-desloratadine, qui était également distribuée dans l'urine et les fèces sous forme de produits métaboliques. L'analyse de la 3-hydroxydesloratadine plasmatique a montré un $T_{\text{similaire}}$ et les valeurs de demi-vie par rapport à la desloratadine.

Populations particulières : Gériatrie : Chez les sujets âgés (≥ 65 ans; n = 17) après administration de doses multiples de comprimés CLARINEX, la C_{max} moyenne C_{maximum} et valeurs AUC pour la desloratadine étaient 20 % plus élevées que chez les sujets plus jeunes (< 65 ans). La clairance corporelle totale orale (CL/F) lorsqu'elle est normalisée pour le poids corporel était similaire entre les deux groupes d'âge. La demi-vie d'élimination plasmatique moyenne de la desloratadine était de 33,7 heures chez les sujets ≥ 65 ans. La pharmacocinétique du 3-



l'hydroxydesloratadine est apparue inchangée chez les sujets âgés par rapport aux sujets plus jeunes. Ces différences liées à l'âge sont peu susceptibles d'être cliniquement pertinentes et aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les sujets âgés.

Sujets pédiatriques : Chez les sujets âgés de 6 à 11 ans, une dose unique de 5 ml de sirop CLARINEX contenant 2,5 mg de desloratadine a entraîné des concentrations plasmatiques de desloratadine similaires à celles obtenues chez les adultes ayant reçu un seul comprimé CLARINEX à 5 mg. Chez les sujets âgés de 2 à 5 ans, une dose unique de 2,5 ml de sirop CLARINEX contenant 1,25 mg de desloratadine a entraîné des concentrations plasmatiques de desloratadine similaires à celles obtenues chez les adultes ayant reçu un seul comprimé CLARINEX à 5 mg. Cependant, la C_{max} et l'AS_{Ct} du métabolite (3-OH desloratadine) étaient 1,27 et 1,61 fois plus élevées pour la dose de 5 mg de sirop administrée chez l'adulte par rapport à la C_{max} et l'AS_{Ct} obtenues chez les enfants de 2 à 11 ans recevant 1,25 à 2,5 mg de sirop de Clarinex.

Une dose unique de 2,5 ml ou 1,25 ml de sirop CLARINEX contenant respectivement 1,25 mg ou 0,625 mg de desloratadine a été administrée à des sujets âgés de 6 à 11 mois et de 12 à 23 mois. Les résultats d'une analyse pharmacocinétique de population ont indiqué qu'une dose de 1 mg pour les sujets âgés de 6 à 11 mois et de 1,25 mg pour les sujets âgés de 12 à 23 mois est nécessaire pour obtenir des concentrations plasmatiques de desloratadine similaires à celles obtenues chez les adultes ayant reçu une dose unique de 5 mg. dose de sirop CLARINEX.

Le comprimé CLARINEX RediTabs Tablet 2,5 mg n'a pas été évalué chez les patients pédiatriques. La bioéquivalence du comprimé CLARINEX RediTabs et des comprimés CLARINEX RediTabs originaux a été établie chez l'adulte. En conjonction avec les études de recherche de dose en pédiatrie décrites, les données pharmacocinétiques des comprimés CLARINEX RediTabs soutiennent l'utilisation de la dose de 2,5 mg chez les patients pédiatriques âgés de 6 à 11 ans.

Insuffisance rénale : La pharmacocinétique de la desloratadine après une dose unique de 7,5 mg a été caractérisée chez des patients présentant une légère (n = 7 ; clairance de la créatinine de 51 à 69 mL/min/1,73 m²), modérée (n=6 ; clairance de la créatinine 34-43 mL/min/1,73 m²), et sévère (n=6 ; clairance de la créatinine 5-29 mL/min/1,73 m²) patients insuffisants rénaux ou hémodialysés (n=6). Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée, la C_{médiane maximum} et les valeurs de l'ASC ont augmenté d'environ 1,2 et 1,9 fois, respectivement, par rapport aux sujets ayant une fonction rénale normale. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère ou dépendants de l'hémodialyse, C_{maximum} et les valeurs de l'ASC ont augmenté d'environ 1,7 et 2,5 fois, respectivement. Des modifications minimales des concentrations de 3-hydroxydesloratadine ont été observées. La desloratadine et la 3-hydroxydesloratadine ont été mal éliminées par hémodialyse. La liaison aux protéines plasmatiques de la desloratadine et de la 3-hydroxydesloratadine n'a pas été altérée par l'insuffisance rénale. Un ajustement posologique chez les insuffisants rénaux est recommandé (voir **DOSAGE ET ADMINISTRATION** section).

Insuffisance hépatique : La pharmacocinétique de la desloratadine a été caractérisée après une dose orale unique chez des patients présentant une insuffisance hépatique légère (n = 4), modérée (n = 4) et sévère (n = 4) telle que définie par la classification de Child-Pugh de la fonction hépatique et 8 sujets avec fonction hépatique normale. Les patients atteints d'insuffisance hépatique, quelle que soit leur gravité, présentaient une augmentation d'environ 2,4 fois de l'ASC par rapport aux sujets normaux. La clairance orale apparente de la desloratadine chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère, modérée et sévère était de 37 %, 36 % et 28 % de celle des sujets normaux, respectivement. Une augmentation de la demi-vie d'élimination moyenne de la desloratadine chez les patients insuffisants hépatiques a été observée. Pour la 3-hydroxydesloratadine, la C_{moyenne maximum} et les valeurs d'ASC pour les patients atteints d'insuffisance hépatique n'étaient pas statistiquement significativement différentes de celles des sujets ayant une fonction hépatique normale. Un ajustement posologique chez les patients insuffisants hépatiques est recommandé (voir **DOSAGE ET ADMINISTRATION** section).



Le sexe: Les sujets féminins traités pendant 14 jours avec les comprimés CLARINEX présentaient une C_{max} de desloratadine supérieure de 10 % et 3 % $C_{maximum}$ et les valeurs AUC, respectivement, par rapport aux sujets masculins. La 3-hydroxydesloratadine $C_{maximum}$ et les valeurs de l'ASC ont également augmenté de 45 % et 48 %, respectivement, chez les femmes par rapport aux hommes. Cependant, ces différences apparentes ne sont probablement pas cliniquement pertinentes et, par conséquent, aucun ajustement posologique n'est recommandé.

Course: Après 14 jours de traitement avec les comprimés CLARINEX, le $C_{maximum}$ et les valeurs d'AUC pour desloratadine étaient 18 % et 32 % plus haut, respectivement, dans les Noirs comparés aux Caucasiens. Pour la 3-hydroxydesloratadine, il y avait une réduction correspondante de 10 % de $C_{maximum}$ et les valeurs de l'ASC chez les Noirs par rapport aux Caucasiens. Ces différences ne sont probablement pas cliniquement pertinentes et, par conséquent, aucun ajustement posologique n'est recommandé.

Interactions médicamenteuses : Dans deux études pharmacologiques cliniques croisées contrôlées chez des volontaires sains de sexe masculin (n = 12 dans chaque étude) et de sexe féminin (n = 12 dans chaque étude), la desloratadine 7,5 mg (1,5 fois la dose quotidienne) une fois par jour a été co-administrée avec de l'érythromycine 500 mg toutes les 8 heures ou kétoconazole 200 mg toutes les 12 heures pendant 10 jours. Dans 3 études pharmacologiques cliniques contrôlées distinctes en groupes parallèles, la desloratadine à la dose clinique de 5 mg a été co-administrée avec l'azithromycine 500 mg suivi de 250 mg une fois par jour pendant 4 jours (n = 18) ou avec la fluoxétine 20 mg une fois par jour pendant 7 jours après une période de prétraitement de 23 jours avec de la fluoxétine (n = 18) ou avec de la cimétidine 600 mg toutes les 12 heures pendant 14 jours (n = 18) à l'état d'équilibre chez des volontaires masculins et féminins en bonne santé. **Tableau 1**, il n'y a eu aucun changement cliniquement pertinent dans le profil d'innocuité de la desloratadine, tel qu'évalué par les paramètres électrocardiographiques (y compris l'intervalle QT corrigé), les tests cliniques de laboratoire, les signes vitaux et les événements indésirables.



Tableau 1

Modifications de la pharmacocinétique de la desloratadine et de la 3-hydroxydesloratadine chez les sujets sains
Bénévoles masculins et féminins

	<u>Desloratadine</u>		<u>3-Hydroxydesloratadine</u>	
	C_{maximum}	ASC 0-24 heures	C_{maximum}	ASC 0-24 heures
Érythromycine (500mg Q8h)	+ 24%	+ 14%	+ 43%	+ 40%
Kétoconazole (200mg Q12h)	+ 45%	+ 39%	+ 43%	+ 72%
Azithromycine (500 mg jour 1, 250 mg QD x 4 jours)	+ 15%	+ 5%	+ 15%	+ 4%
Fluoxétine (20 mg une fois par jour)	+ 15%	+ 0%	+ 17%	+ 13%
Cimétidine (600 mg q12h)	+ 12%	+ 19%	- 11%	- 3%

Pharmacodynamie : papule et poussée : Des études sur les papules cutanées humaines à l'histamine après des doses uniques et répétées de 5 mg de desloratadine ont montré que le médicament présente un effet antihistaminique après 1 heure; cette activité peut persister jusqu'à 24 heures. Il n'y a eu aucun signe de tachyphylaxie cutanée induite par l'histamine dans le groupe desloratadine 5 mg au cours de la période de traitement de 28 jours. La pertinence clinique des tests cutanés à l'histamine n'est pas connue.

Effets sur QT: L'administration d'une dose unique de desloratadine n'a pas modifié l'intervalle QT corrigé (QT_c) chez le rat (jusqu'à 12 mg/kg, voie orale) ou le cobaye (25 mg/kg, voie intraveineuse). L'administration orale répétée à des doses allant jusqu'à 24 mg/kg pendant des durées allant jusqu'à 3 mois chez le singe n'a pas modifié l'intervalle QT_c à une exposition estimée à la desloratadine (ASC) qui était d'environ 955 fois l'ASC moyenne chez l'homme à la



dose orale quotidienne recommandée. Voir **SURDOSAGE** section pour des informations sur le QT humain *in vivo*.

Essais cliniques:

Rhinite allergique saisonnière : L'efficacité clinique et l'innocuité des comprimés CLARINEX ont été évaluées chez plus de 2 300 patients âgés de 12 à 75 ans atteints de rhinite allergique saisonnière. Au total, 1 838 patients ont reçu 2,5 à 20 mg/jour de CLARINEX dans le cadre de 4 essais cliniques à double insu, randomisés et contrôlés par placebo d'une durée de 2 à 4 semaines menés aux États-Unis. Les résultats de ces études ont démontré l'efficacité et la tolérance de CLARINEX 5 mg dans le traitement des patients adultes et adolescents atteints de rhinite allergique saisonnière. Dans un essai de dosage, CLARINEX 2,5-20 mg/jour a été étudié. Les doses de 5, 7,5, 10 et 20 mg/jour étaient supérieures au placebo ; et aucun avantage supplémentaire n'a été observé à des doses supérieures à 5,0 mg. Dans la même étude, une augmentation de l'incidence de la somnolence a été observée aux doses de 10 mg/jour et 20 mg/jour (5,2 % et 7,6 %, respectivement), par rapport au placebo (2,3 %).

Dans 2 études de quatre semaines portant sur 924 patients (âgés de 15 à 75 ans) atteints de rhinite allergique saisonnière et d'asthme concomitant, les comprimés CLARINEX 5 mg une fois par jour ont amélioré les symptômes de la rhinite, sans diminution de la fonction pulmonaire. Cela confirme la sécurité de l'administration des comprimés CLARINEX aux patients adultes atteints de rhinite allergique saisonnière souffrant d'asthme léger à modéré.

Les comprimés CLARINEX à 5 mg une fois par jour ont réduit de manière significative les scores totaux des symptômes (la somme des scores individuels des symptômes nasaux et non nasaux) chez les patients atteints de rhinite allergique saisonnière. Voir **Tableau 2**.

Tableau 2

SCORE TOTAL DES SYMPTÔMES (TSS)

Changements dans une clinique de 2 semaines

Essai chez des patients atteints de rhinite allergique saisonnière

Groupe de traitement (n)	Moyenne de base* (sem)	Changer de Base de référence** (sem)	Placebo Comparaison (valeur P)
-----------------------------	---------------------------	--	--------------------------------------



SCHERING-PLOUGH RESEARCH INSTITUTE

CLARINEX 5,0 mg (171)	14,2 (0,3)	- 4,3 (0,3)	P<0,01
Placebo (173)	13,7 (0,3)	- 2,5 (0,3)	
* Au départ, un score total de symptômes nasaux (somme de 4 symptômes individuels) d'au moins 6 et un score total de symptômes non nasaux (somme de 4 symptômes individuels) d'au moins 5 (chaque symptôme est noté de 0 à 3 où 0 = non symptôme et 3=symptômes sévères) était nécessaire pour l'éligibilité à l'essai. Le TSS varie de 0 = aucun symptôme à 24 = symptômes maximaux.			
** Réduction moyenne du TSS sur la période de traitement de 2 semaines.			

Il n'y avait aucune différence significative dans l'efficacité des comprimés CLARINEX à 5 mg entre les sous-groupes de patients définis par le sexe, l'âge ou la race.

Rhinite allergique perannuelle : L'efficacité et la sécurité cliniques des comprimés CLARINEX 5 mg ont été évaluées chez plus de 1 300 patients âgés de 12 à 80 ans atteints de rhinite allergique perannuelle. Au total, 685 patients ont reçu 5 mg/jour de CLARINEX dans le cadre de 2 essais cliniques à double insu, randomisés et contrôlés par placebo d'une durée de 4 semaines menés aux États-Unis et dans le monde. Dans l'une de ces études, il a été démontré que les comprimés CLARINEX à 5 mg une fois par jour réduisaient significativement les symptômes de la rhinite allergique perannuelle (**Tableau 3**).

Tableau 3
SCORE TOTAL DES SYMPTÔMES (TSS)

Changements dans une clinique de 4 semaines

Essai chez des patients atteints de rhinite allergique perannuelle

Groupe de traitement (n)	Moyenne de base* (sem)	Changer de Base de référence** (sem)	Placebo Comparaison (valeur P)
CLARINEX 5,0 mg (337)	12,37 (0,18)	- 4,06 (0,21)	P=0,01
Placebo (337)	12,30 (0,18)	- 3,27 (0,21)	
* Au départ, une moyenne du score total des symptômes (somme de 5 symptômes nasaux individuels et de 3 symptômes non nasaux, chaque symptôme étant noté de 0 à 3, où 0 = aucun symptôme et 3 = symptômes graves) d'au moins 10 était requise pour l'éligibilité à l'essai. Le TSS varie de 0 = aucun symptôme à 24 = symptômes maximaux.			
** Réduction moyenne du TSS sur la période de traitement de 4 semaines.			

Urticaire idiopathique chronique :



SCHERING-PLOUGH RESEARCH INSTITUTE

L'efficacité et la sécurité des comprimés CLARINEX 5 mg une fois par jour ont été étudiées chez 416 patients atteints d'urticaire chronique idiopathique âgés de 12 à 84 ans, dont 211 ont reçu CLARINEX. Dans deux essais cliniques randomisés, en double aveugle, contrôlés par placebo, d'une durée de six semaines, lors de l'évaluation primaire pré-spécifiée d'une semaine, les comprimés CLARINEX ont réduit de manière significative la sévérité du prurit par rapport au placebo (**Tableau 4**). Les critères d'évaluation secondaires ont également été évalués et, au cours de la première semaine de traitement, les comprimés CLARINEX à 5 mg ont réduit les critères d'évaluation secondaires, le « nombre d'urticares » et la « taille de la plus grande ruche » par rapport au placebo.

Tableau 4

SCORE DES SYMPTÔMES DE PRURIT
 Changements au cours de la première semaine d'un essai
 clinique chez des patients atteints d'urticaire chronique idiopathique

Groupe de traitement (n)	Moyenne de base (sem)	Changer de Base de référence* (sem)	Placebo Comparaison (valeur P)
CLARINEX 5,0 mg (115)	2,19 (0,04)	- 1,05 (0,07)	P<0,01
Placebo (110)	2,21 (0,04)	- 0,52 (0,07)	

Prurit noté de 0 à 3 où 0 = aucun symptôme à 3 = symptôme maximal
 * Réduction moyenne du prurit sur la première semaine de traitement.

L'innocuité clinique du sirop CLARINEX a été documentée dans trois études d'innocuité de 15 jours, à double insu et contrôlées par placebo chez des sujets pédiatriques ayant des antécédents documentés de rhinite allergique, d'urticaire idiopathique chronique ou de sujets candidats à un traitement antihistaminique. Dans la première étude, 2,5 mg de sirop CLARINEX ont été administrés à 60 sujets pédiatriques âgés de 6 à 11 ans. La deuxième étude a évalué 1,25 mg de sirop CLARINEX administré à 55 sujets pédiatriques âgés de 2 à 5 ans. Dans la troisième étude, 1,25 mg de sirop CLARINEX a été administré à 65 sujets pédiatriques âgés de 12 à 23 mois et 1,0 mg de

Le sirop CLARINEX a été administré à 66 sujets pédiatriques âgés de 6 à 11 mois. Les résultats de ces études ont démontré l'innocuité du sirop CLARINEX chez les sujets pédiatriques âgés de 6 mois à 11 ans.

INDICATIONS ET USAGE:

Rhinite allergique saisonnière :CLARINEX est indiqué pour le soulagement des symptômes nasaux et non nasaux de la rhinite allergique saisonnière chez les patients de 2 ans et plus.

Rhinite allergique perannuelle :CLARINEX est indiqué pour le soulagement des symptômes nasaux et non nasaux de la rhinite allergique perannuelle chez les patients âgés de 6 mois et plus.

Urticaire idiopathique chronique :CLARINEX est indiqué pour le soulagement symptomatique du prurit, la réduction du nombre et de la taille des urticaires chez les patients atteints d'urticaire idiopathique chronique âgés de 6 mois et plus.

CONTRE-INDICATIONS :CLARINEX comprimés 5 mg est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un de ses composants, ou à la loratadine.

PRÉCAUTIONS : Carcinogénèse, mutagenèse, altération de la fertilité :Le potentiel carcinogène de la desloratadine a été évalué à l'aide d'une étude sur la loratadine chez le rat et d'une étude sur la desloratadine chez la souris. Dans une étude de 2 ans chez le rat, la loratadine a été administrée dans l'alimentation à des doses allant jusqu'à 25 mg/kg/jour (les expositions estimées à la desloratadine et aux métabolites de la desloratadine étaient d'environ 30 fois l'ASC chez l'homme à la dose orale quotidienne recommandée). Une incidence significativement plus élevée de tumeurs hépatocellulaires (adénomes et carcinomes combinés) a été observée chez les mâles recevant 10 mg/kg/jour de loratadine et chez les mâles et les femelles recevant 25 mg/kg/jour de loratadine. L'exposition estimée à la desloratadine et aux métabolites de la desloratadine chez les rats ayant reçu 10 mg/kg de loratadine était d'environ 7 fois l'ASC chez l'homme à la dose orale quotidienne recommandée. La signification clinique de ces résultats lors de l'utilisation à long terme de la desloratadine n'est pas connue.



Dans une étude alimentaire de 2 ans chez la souris, les mâles et les femelles ayant reçu jusqu'à 16 mg/kg/jour et 32 mg/kg/jour de desloratadine, respectivement, n'ont montré aucune augmentation significative de l'incidence des tumeurs. Les expositions estimées à la desloratadine et aux métabolites chez la souris à ces doses étaient respectivement de 12 et 27 fois l'ASC chez l'homme à la dose orale quotidienne recommandée.

Dans les études de génotoxicité avec la desloratadine, il n'y avait aucune preuve de potentiel génotoxique dans un test de mutation inverse (*Salmonelle/E. coli* test de mutagenicité bactérienne sur microsome de mammifère) ou dans deux tests pour les aberrations chromosomiques (test de clastogénicité des lymphocytes du sang périphérique humain et test du micronoyau de la moelle osseuse de souris).

Il n'y a eu aucun effet sur la fertilité des femelles chez le rat à des doses de desloratadine allant jusqu'à 24 mg/kg/jour (les expositions estimées à la desloratadine et aux métabolites de la desloratadine étaient d'environ 130 fois l'ASC chez l'homme à la dose orale quotidienne recommandée). Une diminution spécifique de la fertilité chez les mâles, démontrée par des taux de conception féminins réduits, une diminution du nombre et de la motilité des spermatozoïdes et des modifications testiculaires histopathologiques, s'est produite à une dose orale de desloratadine de 12 mg/kg chez le rat (l'exposition estimée à la desloratadine était d'environ 45 fois l'ASC chez l'homme à la dose orale quotidienne recommandée). La desloratadine n'a eu aucun effet sur la fertilité chez le rat à une dose orale de 3 mg/kg/jour (les expositions estimées à la desloratadine et aux métabolites de la desloratadine étaient d'environ 8 fois l'ASC chez l'homme à la dose orale quotidienne recommandée).

Catégorie de grossesse C: La desloratadine n'était pas tératogène chez le rat à des doses allant jusqu'à 48 mg/kg/jour (les expositions estimées à la desloratadine et à son métabolite étaient d'environ 210 fois l'ASC chez l'homme à la dose orale quotidienne recommandée) ou chez le lapin à des doses allant jusqu'à 60 mg/kg /jour (les expositions estimées à la desloratadine étaient d'environ 230 fois l'ASC chez l'homme à la dose orale quotidienne recommandée). Dans une étude distincte, une augmentation des pertes préimplantatoires et une diminution



nombre d'implantations et de fœtus ont été notés chez les rats femelles à 24 mg/kg (les expositions estimées à la desloratadine et au métabolite de la desloratadine étaient d'environ 120 fois l'ASC chez l'homme à la dose orale quotidienne recommandée). Une réduction du poids corporel et un ralentissement du réflexe de redressement ont été rapportés chez les rats à des doses de 9 mg/kg/jour ou plus (les expositions estimées à la desloratadine et aux métabolites de la desloratadine étaient environ 50 fois ou supérieures à l'ASC chez l'homme à la dose orale quotidienne recommandée). La desloratadine n'a eu aucun effet sur le développement des rats à une dose orale de 3 mg/kg/jour (les expositions estimées à la desloratadine et aux métabolites de la desloratadine étaient d'environ 7 fois l'ASC chez l'homme à la dose orale quotidienne recommandée). Il n'y a cependant pas d'études adéquates et bien contrôlées chez les femmes enceintes.

Mères allaitantes : La desloratadine passe dans le lait maternel, par conséquent, une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'arrêter la desloratadine, en tenant compte de l'importance du médicament pour la mère.

Utilisation pédiatrique : La dose recommandée de CLARINEX Sirop dans la population pédiatrique est basée sur la comparaison d'études croisées de la concentration plasmatique de CLARINEX chez les adultes et les sujets pédiatriques. L'innocuité du sirop CLARINEX a été établie chez 246 sujets pédiatriques âgés de 6 mois à 11 ans dans trois études cliniques contrôlées par placebo. L'évolution de la rhinite allergique saisonnière et perannuelle et de l'urticaire chronique idiopathique et les effets de CLARINEX étant suffisamment similaires dans les populations pédiatriques et adultes, cela permet une extrapolation des données d'efficacité adultes aux patients pédiatriques. L'efficacité du sirop CLARINEX dans ces groupes d'âge est étayée par des preuves issues d'études adéquates et bien contrôlées sur les comprimés CLARINEX chez l'adulte.



Le comprimé CLARINEX RediTabs Tablet 2,5 mg n'a pas été évalué chez les patients pédiatriques. La bioéquivalence du comprimé CLARINEX RediTabs et du comprimé RediTabs précédemment commercialisé a été établie chez l'adulte. En conjonction avec les études de recherche de dose en pédiatrie décrites, les données pharmacocinétiques des comprimés CLARINEX RediTabs soutiennent l'utilisation de la dose de 2,5 mg chez les patients pédiatriques âgés de 6 à 11 ans.

Utilisation gériatrique: Les études cliniques sur la desloratadine n'ont pas inclus un nombre suffisant de sujets âgés de 65 ans et plus pour déterminer s'ils répondent différemment des sujets plus jeunes. D'autres expériences cliniques rapportées n'ont pas identifié de différences entre les patients âgés et les patients plus jeunes. En général, la sélection de la dose pour un patient âgé doit être prudente, reflétant la fréquence plus élevée de diminution de la fonction hépatique, rénale ou cardiaque et de maladie concomitante ou d'un autre traitement médicamenteux. (voir

PHARMACOLOGIE CLINIQUE - Populations particulières).

Informations pour les patients : Les patients doivent être informés qu'ils doivent utiliser les comprimés CLARINEX conformément aux instructions. Comme il n'y a pas d'effets alimentaires sur la biodisponibilité, les patients peuvent être informés que les comprimés, sirop ou RediTabs CLARINEX peuvent être pris sans tenir compte des repas. Les patients doivent être avertis de ne pas augmenter la dose ou la fréquence d'administration car les études n'ont pas démontré une efficacité accrue à des doses plus élevées et une somnolence peut survenir.

Phénylcétonuriques : les comprimés CLARINEX RediTabs contiennent 2,9 mg de phénylalanine par comprimé CLARINEX RediTabs de 5 mg ou 1,4 mg par comprimé CLARINEX RediTabs de 2,5 mg.

EFFETS INDÉSIRABLES:

Adultes et adolescents

Rhinite allergique: Dans des essais contrôlés par placebo à doses multiples, 2 834 patients âgés de 12 ans ou plus ont reçu des comprimés CLARINEX à des doses de 2,5 mg à 20 mg par jour, dont 1 655 patients ont reçu la dose quotidienne recommandée de 5 mg. Chez les patients recevant 5 mg par jour, le taux d'événements indésirables était similaire entre CLARINEX et



patients traités par placebo. Le pourcentage de patients qui se sont retirés prématurément en raison d'événements indésirables était de 2,4 % dans le groupe CLARINEX et de 2,6 % dans le groupe placebo. Il n'y a eu aucun événement indésirable grave dans ces essais chez les patients recevant de la desloratadine. Tous les événements indésirables qui ont été signalés par un pourcentage supérieur ou égal à 2 % des patients ayant reçu la dose quotidienne recommandée de comprimés CLARINEX (5,0 mg une fois par jour) et qui étaient plus fréquents avec les comprimés CLARINEX qu'avec le placebo, sont énumérés dans

Tableau 5.

Tableau 5

Incidence des événements indésirables rapportés par 2 % ou plus des adultes et des adolescents
Patients atteints de rhinite allergique dans des essais cliniques contrôlés par placebo et à doses multiples
avec la formulation en comprimés de CLARINEX

Expérience défavorable	Comprimés Clarinex	Placebo
	5mg (n=1 655)	(n=1 652)
Pharyngite	4,1 %	2,0 %
Bouche sèche	3,0 %	1,9 %
Myalgie	2,1 %	1,8 %
Fatigue	2,1 %	1,2 %
Somnolence	2,1 %	1,8 %
Dysménorrhée	2,1 %	1,6 %

La fréquence et l'ampleur des anomalies de laboratoire et électrocardiographiques étaient similaires chez CLARINEX et chez les patients traités par placebo.

Il n'y avait aucune différence dans les événements indésirables pour les sous-groupes de patients tels que définis par le sexe, l'âge ou la race.

Urticaire idiopathique chronique : Dans des essais contrôlés par placebo à doses multiples sur l'urticaire chronique idiopathique, 211 patients âgés de 12 ans ou plus ont reçu des comprimés CLARINEX et 205 ont reçu un placebo. Les événements indésirables qui ont été signalés par au moins 2 % des patients ayant reçu les comprimés CLARINEX et qui étaient plus fréquents avec CLARINEX qu'avec le placebo étaient (taux pour CLARINEX et le placebo,



respectivement) : maux de tête (14 %, 13 %), nausées (5 %, 2 %), fatigue (5 %, 1 %), étourdissements (4 %, 3 %), pharyngite (3 %, 2 %), dyspepsie (3 %, 1 %), et myalgie (3 %, 1 %).

Pédiatrie

Deux cent quarante-six sujets pédiatriques âgés de 6 mois à 11 ans ont reçu le sirop CLARINEX pendant 15 jours dans le cadre de trois essais cliniques contrôlés par placebo. Les sujets pédiatriques âgés de 6 à 11 ans ont reçu 2,5 mg une fois par jour, les sujets âgés de 1 à 5 ans ont reçu 1,25 mg une fois par jour et les sujets âgés de 6 à 11 mois ont reçu 1,0 mg une fois par jour. Chez les sujets âgés de 6 à 11 ans, aucun événement indésirable individuel n'a été signalé par 2 % ou plus des sujets. Chez les sujets âgés de 2 à 5 ans, les événements indésirables signalés pour CLARINEX et le placebo chez au moins 2 % des sujets recevant le sirop CLARINEX et à une fréquence supérieure au placebo étaient la fièvre (5,5 %, 5,4 %), l'infection des voies urinaires (3,6 %, 0 %) et varicelle (3,6 %, 0 %). Chez les sujets âgés de 12 à 23 mois, les effets indésirables signalés pour le produit CLARINEX et le placebo chez au moins 2 % des sujets recevant le sirop CLARINEX et à une fréquence supérieure à celle du placebo étaient la fièvre (16,9 %, 12,9 %), la diarrhée (15,4 % 11,3 %), les infections des voies respiratoires supérieures (10,8 %, 9,7 %), toux (10,8 %, 6,5 %), augmentation de l'appétit (3,1 %, 1,6 %), labilité émotionnelle (3,1 %, 0 %), épistaxis (3,1 %, 0 %), infection parasitaire (3,1 %, 0 %) pharyngite (3,1 %, 0 %), éruption maculopapuleuse (3,1 %, 0 %). Chez les sujets âgés de 6 mois à 11 mois, les événements indésirables signalés pour CLARINEX et le placebo chez au moins 2 % des sujets recevant le sirop CLARINEX et à une fréquence supérieure à celle du placebo étaient les infections des voies respiratoires supérieures (21,2 %, 12,9 %), la diarrhée (19,7 % 8,1 %), fièvre (12,1 %, 1,6 %), irritabilité (12,1 %, 11,3 %), toux (10,6 %, 9,7 %), somnolence (9,1 %, 8,1 %), bronchite (6,1 %, 0 %), otite moyenne (6,1 %, 1,6 %), vomissements (6,1 %, 3,2 %), anorexie (4,5 %, 1,6 %), pharyngite (4,5 %, 1,6 %), insomnie (4,5 %, 0 %), rhinorrhée (4,5 %, 3,2 %), érythème (3,0 %, 1,6 %) et nausées (3,0 %, 0 %). Il n'y a eu aucune modification cliniquement significative des paramètres électrocardiographiques, y compris le



Intervalle QTc. Un seul des 246 sujets pédiatriques recevant le sirop CLARINEX dans les essais cliniques a interrompu le traitement en raison d'un événement indésirable.

Observé pendant la pratique clinique

Les événements indésirables spontanés suivants ont été rapportés au cours de la commercialisation de la desloratadine : tachycardie, palpitations, rares cas de réactions d'hypersensibilité (telles que rash, prurit, urticaire, œdème, dyspnée et anaphylaxie), hyperactivité psychomotrice, convulsions et élévation des enzymes hépatiques, y compris bilirubine et, très rarement, hépatite.

TOXICOMANIE ET DÉPENDANCE : Il n'y a aucune information indiquant qu'un abus ou une dépendance se produise avec les comprimés CLARINEX.

SURDOSAGE : Les informations concernant le surdosage aigu sont limitées à l'expérience des essais cliniques menés au cours du développement du produit CLARINEX. Dans un essai de dosage, à des doses de 10 mg et 20 mg/jour, une somnolence a été signalée.

Des doses quotidiennes uniques de 45 mg ont été administrées à des volontaires masculins et féminins normaux pendant 10 jours. Tous les ECG obtenus dans cette étude ont été lus manuellement en aveugle par un cardiologue. Chez les sujets traités par CLARINEX, il y a eu une augmentation de la fréquence cardiaque moyenne de 9,2 bpm par rapport au placebo. L'intervalle QT a été corrigé pour la fréquence cardiaque (QT_c) par les méthodes Bazett et Fridericia. Utilisation du QT_c(Bazett) il y a eu une augmentation moyenne de 8,1 msec chez les sujets traités par CLARINEX par rapport au placebo. Utilisation de QT_c(Fridericia), il y a eu une augmentation moyenne de 0,4 msec chez les sujets traités par CLARINEX par rapport au placebo. Aucun effet indésirable cliniquement pertinent n'a été signalé.

En cas de surdosage, envisager des mesures standard pour éliminer tout médicament non absorbé. Un traitement symptomatique et de soutien est recommandé. La desloratadine et la 3-hydroxydesloratadine ne sont pas éliminées par hémodialyse.

La létalité est survenue chez le rat à des doses orales de 250 mg/kg ou plus (les expositions estimées à la desloratadine et au métabolite de la desloratadine étaient d'environ 120 fois l'ASC chez l'homme à la dose orale quotidienne recommandée). La médiane orale



la dose létale chez la souris était de 353 mg/kg (les expositions estimées à la desloratadine étaient d'environ 290 fois la dose orale quotidienne humaine sur un mg/m²base). Aucun décès n'est survenu à des doses orales allant jusqu'à 250 mg/kg chez les singes (l'exposition estimée à la desloratadine était d'environ 810 fois la dose orale quotidienne chez l'homme sur un mg/m² base).

DOSAGE ET ADMINISTRATION:

Adultes et enfants de 12 ans et plus : la dose recommandée de comprimés CLARINEX ou de comprimés CLARINEX RediTabs est d'un comprimé de 5 mg une fois par jour ou la dose recommandée de sirop CLARINEX est de 2 cuillerées à thé (5 mg dans 10 ml) une fois par jour.

Enfants de 6 à 11 ans : La dose recommandée de sirop CLARINEX est de 1 cuillerée à thé (2,5 mg dans 5 ml) une fois par jour ou la dose recommandée de comprimés CLARINEX RediTabs est de 1 comprimé de 2,5 mg une fois par jour.

Enfants de 12 mois à 5 ans : La dose recommandée de CLARINEX Sirop est de 1/2 cuillerée à thé (1,25 mg dans 2,5 ml) une fois par jour.

Enfants de 6 à 11 mois : La dose recommandée de sirop CLARINEX est de 2 ml (1,0 mg) une fois par jour.

La dose de sirop CLARINEX adaptée à l'âge doit être administrée avec un compte-gouttes ou une seringue disponible dans le commerce et calibré pour délivrer 2 ml et 2,5 ml (1/2 cuillère à thé).

Chez les patients adultes présentant une insuffisance hépatique ou rénale, une dose initiale d'un comprimé de 5 mg tous les deux jours est recommandée sur la base des données pharmacocinétiques. La recommandation posologique pour les enfants atteints d'insuffisance hépatique ou rénale ne peut être faite en raison du manque de données.

Administration de CLARINEX RediTabs Comprimés: Lieu CLARINEX (desloratadine) Comprimés RediTabs sur la langue et laisser se désintégrer avant

avaler. La désintégration des comprimés se produit rapidement. Administrer avec ou sans eau. Prendre le comprimé immédiatement après ouverture de la plaquette.

COMMENT FOURNI : Comprimés CLARINEX : « C5 » en relief ; comprimés pelliculés bleu clair ; qui sont emballés dans des bouteilles en plastique polyéthylène haute densité de 100 (NDC 0085-1264-01) et 500 (NDC 0085-1264-02). Également disponible, le paquet d'unité d'utilisation CLARINEX de 30 comprimés (3 x 10 ; 10 ampoules par carte) (NDC 0085-1264-04) ; et Unit Dose-Hospital Pack de 100 comprimés (10 x 10 ; 10 ampoules par carte) (NDC 0085-1264-03).

Protégez l'emballage de l'unité d'utilisation et la dose unitaire de l'hôpital contre l'humidité excessive.

Conserver à 25 °C (77 °F); excursions autorisées jusqu'à 15-30 °C (59-86 °F) [voir USP Température ambiante contrôlée]

Sensible à la chaleur. Éviter l'exposition à ou au-dessus de 30°C (86°F).

Sirop CLARINEX : liquide clair de couleur orange contenant 0,5 mg/1 ml desloratadine dans une bouteille en verre ambré de 16 onces (NDC 0085-1334-01) et une bouteille en verre ambré de 4 onces (NDC 0085-1334-02).

Magasin à 25°C (77°F); excursions autorisées jusqu'à 15°-30°C (59°-86°F) [voir USP Température ambiante contrôlée] Protéger de la lumière.

CLARINEX REDITABS (comprimés de desloratadine à dissolution orale) 2,5 mg et 5 mg : Comprimés rouge clair, plats, ronds, tachetés avec un « A » gravé sur une face pour les comprimés à 5 mg et un « K » gravé sur une face pour les comprimés à 2,5 mg. Un comprimé par cavité dans des plaquettes thermoformées détachables. Boîtes de 30 comprimés (contenant 5 x 6) 5 mg - NDC 0085-1384-01 et 2,5 mg - NDC 0085-1408-01.



SCHERING-PLOUGH RESEARCH INSTITUTE

Magasin à 25°C (77°F); excursions autorisées jusqu'à 15°-30°C (59°-86°F)
[Voir USP Température ambiante contrôlée].

Schering

Société Schering

Kenilworth, New Jersey 07033 États-Unis

La marque CLARINEX REDITABS de comprimés à désintégration orale de desloratadine est fabriquée pour Schering Corporation par CIMA LABS INC.®Eden Prairie, Minnesota brevets américains n° 4 659 716 ; 4 863 931; 5 595 997; 5 178 878; 6 514 520 et 6 100 274

droits d'auteur©2004, 2005, Schering Corporation. Tous les droits sont réservés.

RÉV 10/05

XXXXXXXXXX



SCHERING-PLOUGH RESEARCH INSTITUTE