

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

DESLORATADINE VIATRIS 5 mg, comprimé pelliculé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Desloratadine..... 5 mg

Pour chaque comprimé.

Excipient à effet notoire : chaque comprimé contient 4,4 microgrammes de laque aluminique de jaune orangé S (E110).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimé pelliculé bleu, rond, biconvexe à bord biseauté marqué « DE5 » sur une face et « M » sur l'autre face.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

DESLORATADINE VIATRIS 5 mg, comprimé pelliculé est indiqué chez l'adulte et l'adolescent à partir de 12 ans pour le traitement symptomatique de :

- la rhinite allergique (voir rubrique 5.1) ;
- l'urticaire (voir rubrique 5.1).

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes et adolescents (12 ans et plus) :

La dose recommandée est d'un comprimé une fois par jour.

La rhinite allergique intermittente (présence de symptômes sur une période de moins de 4 jours par semaine ou sur une période inférieure à 4 semaines) doit être prise en charge en fonction de l'évaluation des antécédents de la maladie du patient, le traitement pouvant être interrompu après disparition des symptômes, et rétabli à leur réapparition.

Dans la rhinite allergique persistante (présence de symptômes sur une période de 4 jours ou plus par semaine et pendant plus de 4 semaines), un traitement continu peut être proposé aux patients pendant les périodes d'exposition allergénique.

Population pédiatrique

Chez les adolescents de 12 à 17 ans, l'expérience de l'utilisation de la desloratadine dans les études cliniques d'efficacité est limitée (voir rubriques 4.8 et 5.1).

La sécurité et l'efficacité de la desloratadine, comprimé pelliculé chez les enfants âgés de moins de 12 ans n'ont pas été établies.

Mode d'administration

Voie orale. Le comprimé peut être pris au moment ou en dehors des repas.

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ou à la loratadine.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

La desloratadine doit être utilisée avec précaution en cas d'insuffisance rénale sévère (voir rubrique 5.2).

La desloratadine doit être administrée avec prudence chez les patients ayant des antécédents personnels ou familiaux de convulsions, et plus particulièrement chez les jeunes enfants (voir rubrique 4.8), qui sont sujets à l'apparition de crises convulsives inaugurales sous traitement par desloratadine. L'arrêt de l'administration de la desloratadine doit être envisagé en cas de crise convulsive pendant le traitement.

DESLORATADINE VIATRIS contient un agent colorant azoïque (laque aluminique de jaune orangé S (E110)) qui peut provoquer des réactions allergiques.

DESLORATADINE VIATRIS contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé pelliculé, c.àd. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Au cours des essais cliniques réalisés avec la desloratadine comprimés dans lesquels les patients recevaient l'érythromycine ou du kétoconazole en association, aucune interaction cliniquement significative n'a été observée (voir rubrique 5.1).

Population pédiatrique

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

Au cours d'un essai de pharmacologie clinique, il n'a pas été mis en évidence de potentialisation des effets délétères de l'alcool sur les tests de performances, lors de l'association avec la desloratadine (voir rubrique 5.1). Cependant, des cas d'intolérance et d'intoxication à l'alcool ont été rapportés depuis la commercialisation. Par conséquent, la prudence est recommandée en cas de prise concomitante d'alcool.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Sur un grand nombre de grossesses (plus de 1 000 grossesses), aucun effet malformatif, ni toxique de la desloratadine n'a été mis en évidence pour le fœtus ou le nouveau-né. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la

reproduction (voir rubrique 5.3). Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de la desloratadine pendant la grossesse.

Allaitement

La desloratadine a été identifiée chez les nouveau-nés/nourrissons allaités par des femmes traitées. L'effet de la desloratadine sur les nouveau-nés/nourrissons est inconnu. Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement avec la desloratadine en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité

Aucune donnée n'est disponible pour documenter les effets sur la fertilité chez l'humain.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Au vu des études cliniques disponibles, la desloratadine n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Il convient d'informer les patients que bien que la plupart des personnes ne ressentent pas de somnolence, il existe une variabilité interindividuelle. En conséquence, les patients devront être informés de la nécessité de tester leur réponse à ce médicament avant toute activité exigeant une vigilance, telle que conduire des véhicules ou utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Lors des essais cliniques conduits dans les indications rhinite allergique et urticaire chronique idiopathique, à la dose recommandée de 5 mg par jour, des effets indésirables avec la desloratadine ont été rapportés chez 3 % de patients de plus que ceux traités par le placebo. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec une incidence supérieure au placebo étaient : asthénie (1,2 %), sécheresse buccale (0,8 %) et céphalées (0,6 %).

Population pédiatrique

Dans une étude clinique réalisée chez 578 patients adolescents, de 12 à 17 ans, l'effet indésirable le plus fréquent était la céphalée ; cet effet est survenu chez 5,9 % des patients traités avec la desloratadine et chez 6,9 % des patients recevant du placebo.

Tableau récapitulatif des effets indésirables

La fréquence des effets indésirables rapportés dans les essais cliniques avec une incidence supérieure au placebo et les autres effets indésirables rapportés depuis la commercialisation sont listés dans le tableau suivant. Les fréquences sont définies comme : très fréquent (? 1/10), fréquent (? 1/100 à < 1/10), peu fréquent (? 1/1 000 à < 1/100), rare (? 1/10 000 à < 1/1 000), très rare (< 1/10 000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classes d'organes	Fréquence	Effets indésirables rapportés avec la desloratadine
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Fréquence indéterminée	Augmentation de l'appétit

Affections psychiatriques	Très rare	Hallucinations.
	Fréquence indéterminée	Anomalie du comportement, agressivité, humeur dépressive
Affections du système nerveux	Fréquent	Céphalées.
	Très rare	Vertige, somnolence, insomnie, hyperactivité psychomotrice, convulsions.
Troubles visuels	Fréquence indéterminée	Sécheresse oculaire
Affections cardiaques	Très rare	Tachycardie, palpitations.
	Fréquence indéterminée	Allongement de l'intervalle QT
Affections gastro-intestinales	Fréquent	Sécheresse buccale.
	Très rare	Douleur abdominale, nausée, vomissement, dyspepsie, diarrhée.
Affections hépatobiliaires	Très rare	Augmentations des enzymes hépatiques, augmentation de la bilirubine, hépatite.
	Fréquence indéterminée	Jaunisse
Troubles cutanés et du tissu sous-cutané	Fréquence indéterminée	Photosensibilité
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Très rare	Myalgie.
Affections générales et anomalies du site d'administration	Fréquent	Asthénie.
	Très rare	Réactions d'hypersensibilité (telles que anaphylaxie, angio-œdème, dyspnée, prurit, rash et urticaire).
	Fréquence indéterminée	Asthénie
Investigations	Fréquence indéterminée	Prise de poids

Population pédiatrique

Les autres effets indésirables rapportés depuis la commercialisation avec une fréquence indéterminée chez des patients pédiatriques incluent un allongement de l'intervalle QT, une arythmie et une bradycardie, une anomalie du comportement et de l'agressivité.

Une étude observationnelle rétrospective de sécurité a mis en évidence une augmentation de la fréquence des crises convulsives inaugurales chez des patients âgés de 0 à 19 ans traités par desloratadine comparativement aux périodes sans desloratadine. Chez les enfants de 0 à 4 ans, l'augmentation en valeur absolue était de 37,5 (intervalle de confiance (IC) à 95 % 10,5-64,5) pour 100 000 patients-années pour un taux habituel de crises inaugurales de 80,3 pour 100 000 patients-années. Chez les patients âgés de 5 à 19 ans, l'augmentation en valeur absolue était de 11,3 (IC 95 % 2,3-20,2) pour 100 000 patients-années pour un taux habituel de 36,4 pour

100 000 patients-années (Voir rubrique 4.4).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.signalement-sante.gouv.fr.

4.9. Surdosage

Le profil d'effets indésirables observé depuis la commercialisation lors d'un surdosage est similaire à celui observé aux doses thérapeutiques, cependant ces effets peuvent être plus importants.

Traitement

En cas de surdosage, l'élimination par les méthodes usuelles de la substance active non absorbée devra être envisagée. Un traitement symptomatique et des mesures thérapeutiques adaptées sont recommandés.

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

Symptômes

Au cours d'un essai clinique en dose répétée, aucun effet cliniquement significatif n'a été observé lors de l'administration de desloratadine à une dose allant jusqu'à 45 mg (neuf fois la dose thérapeutique).

Population pédiatrique

Le profil d'effets indésirables observé depuis la commercialisation lors d'un surdosage est similaire à celui observé aux doses thérapeutiques, cependant ces effets peuvent être plus importants.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antihistaminiques anti-H1, code ATC : R06A X27.

Mécanisme d'action

La desloratadine est un antihistaminique non sédatif, d'action prolongée exerçant un effet antagoniste sélectif sur les récepteurs H1 périphériques. Après administration orale, la desloratadine bloque sélectivement les récepteurs histaminiques H1 périphériques car elle ne diffuse pas dans le système nerveux central.

Les propriétés antiallergiques de la desloratadine ont été démontrées à partir d'études in vitro. Il a été mis en évidence une inhibition de la libération de cytokines pro-inflammatoires telles que IL-4, IL-6, IL-8, et IL-13 par les mastocytes/basophiles humains, ainsi qu'une inhibition de l'expression de la molécule d'adhésion P-sélectine sur des cellules endothéliales. La

signification clinique de ces observations reste à confirmer.

Efficacité et sécurité clinique

Lors d'un essai clinique en dose répétée, dans lequel jusqu'à 20 mg par jour de desloratadine ont été administrés pendant 14 jours, il n'a pas été observé d'effet cardiovasculaire statistiquement ou cliniquement significatif. Dans un essai de pharmacologie clinique, au cours duquel la desloratadine était administrée, à une dose de 45 mg par jour (neuf fois la dose thérapeutique) pendant dix jours, aucune prolongation de l'intervalle QTc n'a été observée.

Les études d'interaction menées en dose répétée avec le kétoconazole et l'érythromycine n'ont pas mis en évidence de variations cliniquement significatives des concentrations plasmatiques de desloratadine.

La desloratadine ne passe pas facilement dans le système nerveux central. Lors des études cliniques contrôlées, à la dose recommandée de 5 mg par jour, il n'y a pas eu d'augmentation de l'incidence de la somnolence en comparaison avec le placebo. La desloratadine, administrée une fois par jour à la dose unique de 7,5 mg, n'a pas altéré la performance psychomotrice au cours des essais cliniques. Dans une étude en dose unique chez l'adulte, la desloratadine 5 mg n'a pas modifié les paramètres de performance de vol aérien, y compris l'exacerbation du sommeil subjectif ou les exercices liés au vol aérien.

La somnolence ou de l'altération des performances induite par l'alcool n'ont pas été majorées par la prise concomitante de desloratadine lors des essais de pharmacologie cliniques réalisés. Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les groupes de sujets traités par la desloratadine et ceux recevant un placebo lors des tests de psychomotricité, que le produit soit administré seul ou en association avec l'alcool.

Chez les patients atteints de rhinite allergique, la desloratadine a soulagé les symptômes tels qu'éternuements, écoulement nasal et prurit ainsi que prurit oculaire, larmoiement et rougeurs, et prurit du palais. La desloratadine a correctement contrôlé les symptômes durant tout le nyctémère.

Population pédiatrique

L'efficacité de la desloratadine n'a pas été clairement démontrée au cours des études réalisées chez des patients adolescents de 12 à 17 ans.

En plus des classifications établies de la rhinite allergique saisonnière et perannuelle, la rhinite allergique peut aussi être définie en rhinite allergique intermittente et en rhinite allergique persistante en fonction de la durée des symptômes. La rhinite allergique intermittente est définie par la présence de symptômes sur une période de moins de 4 jours par semaine ou sur une période inférieure à 4 semaines. La rhinite allergique persistante est définie par la présence de symptômes sur une période de 4 jours ou plus par semaine et pendant plus de 4 semaines.

La desloratadine a diminué le caractère invalidant de la rhinite allergique saisonnière, comme l'a montré le score total du questionnaire de qualité de vie dans la rhino-conjonctivite.

L'amélioration la plus importante a été observée dans le domaine des problèmes pratiques et des activités quotidiennes limitées par les symptômes.

L'urticaire chronique idiopathique a été étudiée comme un modèle clinique des manifestations urticariennes, compte tenu du fait que la physiopathologie est semblable, indépendamment de l'étiologie, et parce que les patients présentant une symptomatologie chronique peuvent être plus facilement recrutés pour des études prospectives. La libération d'histamine étant un facteur responsable de toutes les pathologies urticariennes, il est attendu que la desloratadine soit efficace dans le soulagement des symptômes des autres manifestations urticariennes, en plus de l'urticaire chronique idiopathique, conformément aux recommandations thérapeutiques actuelles.

Lors de deux essais contrôlés de six semaines menés comparativement au placebo chez des patients atteints d'urticaire chronique idiopathique, la desloratadine s'est montrée efficace pour soulager le prurit et pour diminuer le nombre et la taille des lésions urticariennes dès la première dose. Dans chaque essai, les effets étaient maintenus durant tout le nyctémère. Comme dans d'autres essais sur des antihistaminiques dans l'urticaire chronique idiopathique, le peu de patients identifiés comme non-répondeurs aux antihistaminiques a été exclu. Une diminution du prurit de plus de 50 % a été observée chez 55 % des patients traités par la desloratadine contre 19 % des patients traités par placebo. Le traitement par desloratadine a également réduit de façon significative les réveils nocturnes et les interférences avec l'activité journalière, paramètres évalués selon une échelle de quatre points.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Les concentrations plasmatiques de desloratadine peuvent être détectées dans les 30 minutes qui suivent l'administration. La desloratadine est bien absorbée avec une concentration maximale atteinte après approximativement 3 heures ; la demi-vie de la phase terminale est approximativement de 27 heures.

L'accumulation de la desloratadine est liée à sa demi-vie (27 heures environ) et à son rythme d'administration en une prise par jour. La biodisponibilité de la desloratadine est dose-dépendante sur un intervalle de 5 mg à 20 mg.

Dans un essai de pharmacocinétique dans lequel les caractéristiques démographiques des patients étaient comparables à celles de la population générale susceptible de présenter une rhinite allergique saisonnière, 4 % des sujets ont présenté une concentration plus élevée de desloratadine. Ce pourcentage peut varier en fonction de l'origine ethnique. La concentration maximale de desloratadine observée aux alentours de la 7^{ème} heure était approximativement 3 fois plus élevée et la demi-vie de la phase terminale était approximativement de 89 heures. Le profil de sécurité du produit observé chez ces sujets n'était pas différent de celui de la population générale.

Distribution

La desloratadine se fixe modérément (83 % - 87 %) aux protéines plasmatiques. Après l'administration quotidienne de desloratadine en une prise par jour (5 mg à 20 mg) pendant 14 jours, aucun élément clinique significatif n'évoquait une accumulation du produit.

Biotransformation

L'enzyme impliquée dans le métabolisme de la desloratadine n'a pas encore été identifiée, et par conséquent, le risque d'interactions avec d'autres médicaments ne peut être totalement exclu. In vivo, la desloratadine n'inhibe pas le cytochrome P3A4. Les études in vitro ont montré que la substance active n'inhibe pas le cytochrome P2D6 et qu'elle n'est ni un substrat ni un inhibiteur de la P-glycoprotéine.

Élimination

Dans une étude clinique menée avec une dose unique de 7,5 mg de desloratadine, la cinétique de la desloratadine n'a pas été modifiée par l'alimentation (petit déjeuner hypercalorique, riche en graisse).

Dans une autre étude, le jus de pamplemousse n'a pas modifié la cinétique de la desloratadine.

Insuffisance rénale

Les paramètres pharmacocinétiques de la desloratadine chez des patients atteints d'insuffisance rénale chronique (IRC) et chez des sujets sains ont été comparés dans une étude en dose unique et dans une étude en doses répétées. Dans l'étude en dose unique, l'exposition systémique à la desloratadine était environ 2 et 2,5 fois plus élevée chez les sujets atteints respectivement d'IRC légère à modérée et d'IRC sévère, que chez les sujets sains. Dans l'étude en doses répétées, l'état d'équilibre a été atteint après le 11^{ème} jour, et l'exposition à la desloratadine était environ 1,5 fois plus élevée chez les sujets atteints d'IRC légère à modérée et environ 2,5 fois plus élevée chez les sujets atteints d'IRC sévère que chez les sujets sains. Dans les deux études, les variations de l'exposition systémique (ASC et C_{max}) à la desloratadine et à la 3-hydroxydesloratadine n'étaient pas cliniquement significatives.

5.3. Données de sécurité préclinique

La desloratadine est le principal métabolite actif de la loratadine. Les études non cliniques conduites avec la desloratadine et la loratadine ont démontré qu'il n'y avait pas de différence qualitative ou quantitative du profil de toxicité de la desloratadine et de la loratadine pour des niveaux d'exposition comparables en desloratadine.

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogénèse et des fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. L'absence de potentiel carcinogène a été démontrée dans des études conduites avec la desloratadine et la loratadine.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Noyau du comprimé :

Stéarate de magnésium, laurylsulfate de sodium, silice colloïdale anhydre, cellulose microcristalline, amidon de maïs pré-gélatinisé.

Pelliculage du comprimé :

Poly (alcool vinylique), dioxyde de titane (E171), macrogol 3350, talc purifié (E553b), laque aluminique d'indigotine (E132), laque aluminique jaune orangé (E110).

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés pelliculés de desloratadine 5 mg sont conditionnés en plaquettes d'aluminium/PVC laminé/Aclar, dans des boîtes en cartons contenant 2, 3, 5, 7, 10, 15, 20, 30, 50, 60, 90 et 100 comprimés. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

VIATRIS SANTE

1 RUE DE TURIN

69007 LYON

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- 34009 268 253 5 5 : 2 comprimés sous plaquettes (Aluminium/PVC laminé/ACLAR)
- 34009 268 254 1 6 : 3 comprimés sous plaquettes (Aluminium/PVC laminé/ACLAR)
- 34009 268 255 8 4 : 5 comprimés sous plaquettes (Aluminium/PVC laminé/ACLAR)
- 34009 268 256 4 5 : 7 comprimés sous plaquettes (Aluminium/PVC laminé/ACLAR)
- 34009 268 257 0 6 : 10 comprimés sous plaquettes (Aluminium/PVC laminé/ACLAR)
- 34009 268 258 7 4 : 15 comprimés sous plaquettes (Aluminium/PVC laminé/ACLAR)
- 34009 268 259 3 5 : 20 comprimés sous plaquettes (Aluminium/PVC laminé/ACLAR)
- 34009 268 260 1 7 : 30 comprimés sous plaquettes (Aluminium/PVC laminé/ACLAR)
- 34009 583 981 3 1 : 50 comprimés sous plaquettes (Aluminium/PVC laminé/ACLAR)
- 34009 583 983 6 0 : 60 comprimés sous plaquettes (Aluminium/PVC laminé/ACLAR)
- 34009 583 984 2 1 : 90 comprimés sous plaquettes (Aluminium/PVC laminé/ACLAR)
- 34009 583 985 9 9 : 100 comprimés sous plaquettes (Aluminium/PVC laminé/ACLAR)

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste II