

ANNEXE I
RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

DESLOCREAT 0,5 mg/mL, sirop
Desloratadine

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Substance active :

Desloratadine 2,5 mg/5 mL

Excipients :

Glycérol	250,00 mg/5 mL
Parahydroxybenzoate de méthyle sodique	5,00 mg/5 mL
Parahydroxybenzoate de propyle sodique	0,50 mg/5 mL
Propylène glycol	420,00 mg/5 mL
Acide citrique monohydraté	5 mg/ 5mL
Édétate de sodium	1,25 mg/ 5 mL
Citrate trisodique dihydraté	6,30 mg/ 5 mL
Saccharose	3 000,00 mg/5 mL
Arôme orange	0,25 mg/5 mL
Jaune orangé S (E110)	0,04 mg/ mL
Eau purifiée	q.s.p

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Sirop

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

DESLOCREAT est indiqué pour soulager les symptômes tels qu'éternuements, écoulement et prurit nasal, congestion/congestion nasale, prurit oculaire, larmoiement, rougeur oculaire, prurit du palais et toux liée à une rhinite allergique.

DESLOCREAT est également indiqué pour soulager les symptômes tels que prurit coexistant avec de l'urticaire, de l'exanthème et des rougeurs cutanées.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie/fréquence et moment de l'administration

Le traitement de la rhinite allergique intermittente, caractérisée par la présence de symptômes moins de 4 jours par semaine ou sur une période inférieure à 4 semaines, doit tenir compte de l'évaluation des

antécédents de la maladie du patient ; le traitement peut être interrompu après disparition des symptômes, et rétabli à leur réapparition. Pour la rhinite allergique persistante, caractérisée par la présence de symptômes 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 aux allergènes.

Mode d'administration

Un gobelet doseur est fourni avec le médicament dans la boîte.

Enfants de 1 à 5 ans : 2,5 mL (1,25 mg) de DESLOCREAT une fois par jour, pendant ou en dehors des repas, afin de soulager les symptômes associés à la rhinite allergique, y compris rhinite allergique intermittente et persistante, et à l'urticaire.

Utiliser le gobelet doseur rempli jusqu'à la graduation de 2,5 mL.

Enfants de 6 à 11 ans : 5,0 mL (2,5 mg) de DESLOCREAT une fois par jour, pendant ou en dehors des repas, afin de soulager les symptômes associés à la rhinite allergique, y compris rhinite allergique intermittente et persistante, et à l'urticaire.

Utiliser le gobelet doseur rempli jusqu'à la graduation de 5 mL.

Chez les adultes et les adolescents (âgés de 12 ans et plus) : 10,0 mL (5 mg) de DESLOCREAT une fois par jour, pendant ou en dehors des repas, afin de soulager les symptômes associés à la rhinite allergique, y compris rhinite allergique intermittente et persistante, et à l'urticaire.

Utiliser 2 fois le gobelet doseur rempli jusqu'à la graduation de 5 mL.

Informations supplémentaires concernant les populations spécifiques

Insuffisance rénale

A utiliser avec précaution en cas d'insuffisance rénale sévère.

Insuffisance hépatique

Aucune donnée n'existe quant à l'utilisation de ce médicament chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

Population pédiatrique

Le mode d'administration pour la population pédiatrique est présenté ci-dessus.

Population gériatrique

L'efficacité et la sécurité dans la population gériatrique n'ont pas été déterminées à ce jour.

4.3 Contre-indications

Contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité à la substance active, à l'un des excipients ou à la loratadine.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

L'efficacité et la sécurité de la desloratadine n'ont pas été établies chez les enfants âgés de moins de 6 mois (voir rubrique 5.1).

Chez les enfants de moins de 2 ans, il est difficile de différencier la rhinite allergique des autres formes de rhinites. Le diagnostic sera étayé par l'absence d'infection des voies respiratoires supérieures ou de

malformation, ainsi que les antécédents médicaux, les examens cliniques et les tests cutanés et analyses biologiques appropriés.

Environ 6 % des adultes et des enfants de 2 à 11 ans sont des métaboliseurs phénotypiques lents de la desloratadine, ce qui entraîne une majoration de l'exposition. La sécurité d'emploi de la desloratadine apparaît identique chez les enfants de 2 à 11 ans métaboliseurs lents et chez ceux dont le métabolisme est normal. Les effets de la desloratadine chez les enfants métaboliseurs lents de moins de 2 ans n'ont pas été étudiés.

DESLOCREAT doit être utilisé avec précaution en cas d'insuffisance rénale sévère (voir rubrique 5.2).

Parahydroxybenzoate de méthyle sodique et parahydroxybenzoate de propyle sodique : peuvent provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées). Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium, c'est-à-dire qu'il est « sans sodium ».

Saccharose :

Les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

Jaune orangé S (E110) :

peut provoquer des réactions allergiques.

Glycérol :

Ce médicament contient 250 mg/5 mL de glycérol. Comme il contient moins de 10 g de glycérol par dose, aucune mise en garde n'est nécessaire.

Propylène glycol :

Ce médicament contient 420 mg/5 mL de propylène glycol. Comme il contient moins de 200 mg de propylène glycol par kg pour les enfants et moins de 400 mg de propylène glycol par kg pour les adultes, aucune mise en garde n'est nécessaire.

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

Au cours d'essais cliniques portant sur la desloratadine administrée conjointement avec de l'érythromycine ou du kéroconazole, aucune interaction cliniquement significative n'a été observée.

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).

La desloratadine interagit avec les contraceptifs pris par voie orale. Par conséquent, une autre méthode de contraception efficace et sûre doit être utilisée pendant le traitement.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Conseil général

Le risque pour la grossesse est de catégorie C.

Femmes en âge d'avoir des enfants/Contraception

La desloratadine interagit avec les contraceptifs pris par voie orale. Par conséquent, une autre méthode de contraception efficace et sûre doit être utilisée pendant le traitement.

Grossesse

Il n'existe pas de données suffisantes sur l'utilisation de la desloratadine chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence de toxicité sur la reproduction.

Dans l'espèce humaine, le risque potentiel n'est pas connu (voir rubrique 5.3). Par conséquent, l'utilisation de DESLOCREAT n'est pas recommandée pendant la grossesse.

Allaitement

En cas d'administration de desloratadine à la dose thérapeutique, la desloratadine est excrétée dans le lait maternel, ce qui peut entraîner un effet sur l'enfant allaité. DESLOCREAT ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

Capacité de reproduction/Fertilité

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence de toxicité sur la reproduction.

Dans l'espèce humaine, le risque potentiel n'est pas connu.

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

Il n'a pas été observé d'effet de la desloratadine sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Toutefois, les patients devront être informés que dans de très rares cas, certaines personnes ont présenté de la somnolence, ce qui peut avoir une influence sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Lors des essais cliniques dans la population pédiatrique, la desloratadine a été administrée chez un total de 246 enfants âgés de 6 mois à 11 ans. L'incidence globale des événements indésirables chez les enfants de 2 ans à 11 ans était similaire dans le groupe desloratadine et dans le groupe placebo. Chez les nourrissons et jeunes enfants âgés de 6 à 23 mois, les événements indésirables les plus fréquemment rapportés avec une incidence supérieure au placebo étaient : diarrhée (3,7 %), fièvre (2,3 %) et insomnie (2,3 %).

À la dose recommandée, lors des essais cliniques impliquant des adultes et des adolescents et menés dans les différentes indications, notamment la rhinite allergique et l'urticaire chronique idiopathique, des effets indésirables ont été rapportés avec une incidence supérieure de 3 % chez les patients prenant de la desloratadine par rapport à ceux prenant le placebo. Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés avec une incidence supérieure au placebo étaient : fatigue (1,2 %), sécheresse buccale (0,8 %) et céphalées (0,6 %).

Les effets indésirables sont listés ci-dessous selon les classes de systèmes d'organes. Les fréquences sont définies de la manière suivante :

Pour les différents systèmes d'organes :

Très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ et $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\,000$ et $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\,000$ et $< 1/1\,000$) ; très rare ($< 1/10\,000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Affections du système nerveux

Fréquent : Fatigue

Peu fréquent : Céphalée

Affections gastro-intestinales

Peu fréquent : Sécheresse buccale

Depuis la commercialisation :

Les autres effets indésirables très rarement rapportés depuis la commercialisation sont listés ci-dessous.

Affections psychiatriques

Très rare : Hallucinations

Affections du système nerveux

Très rare : Vertige, somnolence, insomnie, hyperactivité psychomotrice, crises d'épilepsie

Affections cardiaques

Très rare : Tachycardie, palpitations

Affections gastro-intestinales

Très rare : Douleur abdominale, nausée, vomissement, dyspepsie, diarrhée

Affections hépatobiliaires

Très rare : Augmentations des enzymes hépatiques, augmentation de la bilirubine et hépatite

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Très rare : Myalgie

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Très rare : Réactions d'hypersensibilité (telles qu'anaphylaxie, angio-œdème, dyspnée, prurit, rash et urticaire)

4.9 Surdosage

En cas de surdosage, l'élimination de la substance active non absorbée devra être réalisée par les méthodes usuelles.

Un traitement symptomatique et de soutien est recommandé.

Au cours d'un essai clinique à doses multiples mené chez des adultes et des adolescents, 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 clinique).

La desloratadine n'est pas éliminée par hémodialyse ; on ignore si elle est ou non éliminée par dialyse péritonéale.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : autres antihistaminiques à usage systémique, Code ATC : R06AX27

Mécanisme d'action

La desloratadine est un antagoniste de l'histamine non sédatif, d'action prolongée, ayant une activité antagoniste sélective sur les récepteurs H_1 périphériques. Après administration orale, la desloratadine bloque sélectivement les récepteurs histaminiques H_1 périphériques parce qu'elle ne diffuse pas dans le système nerveux central.

Les propriétés antiallergiques de la desloratadine ont été démontrées dans des études *in vitro*. Il s'agit notamment de l'inhibition de la libération de cytokines pro-inflammatoires, telles que IL-4, IL-6, IL-8, et IL-13, par les mastocytes/basophiles chez l'homme, ainsi que l'inhibition de l'expression de la molécule d'adhésion P-sélectine sur les cellules endothéliales. La pertinence clinique de ces observations n'a pas encore été confirmée.

L'efficacité de la desloratadine sirop n'a pas été étudiée dans des essais pédiatriques distincts. Cependant, la sécurité d'emploi de la desloratadine a été démontrée au cours de trois essais pédiatriques. Des enfants, âgés de 6 mois à 1 an, candidats pour un traitement par antihistaminique ont reçu une dose quotidienne de desloratadine de 1 mg (de 6 à 11 mois), de 1,25 mg (1 à 5 ans) ou de 2,5 mg (6 à 11 ans). Le traitement a été bien toléré comme cela a été montré par des analyses de laboratoire, l'évaluation des signes vitaux et des données ECG, dont l'intervalle QTc (QT corrigé). Lorsque la desloratadine était administrée aux doses recommandées, son activité pharmacocinétique était comparable dans les populations pédiatriques et adultes. L'évolution de la rhinite allergique/de l'urticaire chronique idiopathique et le profil de la desloratadine étant similaires chez l'adulte et l'enfant, l'efficacité de la desloratadine chez l'adulte peut être extrapolée à la population pédiatrique.

Lors d'un essai clinique à doses multiples, aucun effet cardiovasculaire statistiquement significatif ou cliniquement pertinent n'a été observé lors de l'administration de desloratadine à une dose allant jusqu'à 20 mg par jour pendant 14 jours. Dans un essai de pharmacologie clinique, aucun allongement de l'intervalle QTc (durée entre l'onde Q et l'onde T à l'ECG) n'a été observé lors de l'administration de desloratadine chez l'adulte à une dose de 45 mg par jour (neuf fois la dose clinique) pendant dix jours.

La desloratadine ne passe pas facilement dans le système nerveux central. Aucune augmentation des événements de somnolence par comparaison avec le placebo n'a été observée à la dose quotidienne recommandée de 5 mg. La desloratadine en comprimé, à une dose quotidienne de 7,5 mg, n'a pas affecté la performance psychomotrice au cours des essais cliniques. Dans une étude à dose unique, la desloratadine 5 mg n'a pas modifié les paramètres de mesure standards de la performance au cours du vol aérien, y compris l'exacerbation de la somnolence subjective ou des activités liées au pilotage d'un avion.

Au cours d'essais de pharmacologie clinique chez l'adulte, l'administration concomitante avec de l'alcool n'a pas majoré la somnolence ou l'altération de la performance induites par l'alcool. Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les groupes de sujets traités par la desloratadine et ceux recevant un placebo dans les résultats des tests de psychomotricité. L'administration de desloratadine, prise seule ou avec de l'alcool, n'a pas augmenté l'altération de la performance induite par l'alcool.

Les essais d'interaction menés à doses multiples avec le kéroconazole et l'érythromycine n'ont pas mis en évidence de variations cliniquement pertinentes des concentrations plasmatiques de desloratadine.

Chez l'adulte et l'adolescent atteints de rhinite allergique, la desloratadine en comprimé a efficacement soulagé les symptômes tels qu'éternuements, écoulement nasal et prurit, ainsi que prurit oculaire, larmoiement et rougeurs oculaires, et prurit du palais.

La rhinite allergique peut être classée en rhinite allergique intermittente et rhinite allergique persistante en fonction de la durée des symptômes. La rhinite allergique intermittente peut être définie par la présence de symptômes moins de 4 jours par semaine ou sur une période inférieure à 4 semaines. La rhinite allergique

persistante peut être définie par la présence de symptômes 4 jours ou plus par semaine et pendant plus de 4 semaines.

La desloratadine en comprimé a allégé de manière efficace le fardeau de la rhinite allergique saisonnière, comme l'a montré le score total du questionnaire sur la qualité de vie dans la rhinoconjunctivite. 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 les affections urticariennes, parce que la physiopathologie sous-jacente est semblable, indépendamment de l'étiologie, et parce que les patients chroniques peuvent être plus facilement recrutés de manière prospective. La libération d'histamine étant un facteur causal dans toutes les maladies urticariennes, on s'attend à ce que la desloratadine soit efficace dans le soulagement des symptômes des autres affections urticariennes, en plus de l'urticaire chronique idiopathique, comme les directives cliniques le recommandent.

Lors de deux essais contrôlés par placebo durant six semaines menés chez des patients atteints d'urticaire chronique idiopathique, la desloratadine s'est montrée efficace pour soulager le prurit et pour diminuer la taille de l'urticaire et le nombre de boutons dès la fin de l'intervalle posologique. Dans chacun de ces 2 essais, les effets étaient maintenus tout au long de l'intervalle posologique de 24 heures. Comme dans d'autres essais sur des antihistaminiques dans l'urticaire chronique idiopathique, les quelques patients identifiés comme non-répondeurs aux antihistaminiques ont été exclus. Une diminution du prurit de plus de 50 % a été observée chez 55 % des patients traités par la desloratadine contre 19 % des patients prenant le placebo. Le traitement par desloratadine a également réduit de façon significative les interférences sur le sommeil et les activités diurnes, paramètres évalués sur une échelle à quatre points.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Propriétés générales

Absorption

Chez l'adulte et l'adolescent, 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 terminale de la desloratadine est approximativement de 27 heures. Le degré d'accumulation de la desloratadine correspond à sa demi-vie (27 heures environ) et à sa fréquence d'administration d'une prise par jour. La biodisponibilité de la desloratadine est dose-dépendante sur un intervalle allant de 5 mg à 20 mg.

Distribution

Dans une série d'essais pharmacocinétiques et cliniques, 6 % des volontaires ont atteint des concentrations de desloratadine plus élevées. La fréquence de ce phénotype métaboliseur lent était comparable chez les adultes (6 %) et chez les enfants âgés de 2 à 11 ans (6 %), et elle était plus importante chez les Noirs (18 % des adultes, 16 % des enfants) que chez les Blancs (2 % des adultes, 3 % des enfants) dans les deux populations.

Dans une étude de pharmacocinétique à doses multiples menée avec la formulation en comprimé chez les adultes sains, quatre volontaires se sont avérés être des métaboliseurs lents de la desloratadine. Chez ces volontaires, la concentration plasmatique maximale (C_{max}) était approximativement 3 fois plus élevée aux alentours de la 7e heure, avec une demi-vie terminale de 89 heures environ.

Les paramètres pharmacocinétiques observés étaient similaires lors d'une étude de pharmacocinétique à doses multiples réalisée avec la formulation en sirop chez des enfants métaboliseurs lents âgés de 2 à

11 ans chez qui une rhinite allergique avait été diagnostiquée. L'exposition (aire sous la courbe, ASC) à la desloratadine était environ 6 fois plus élevée et la C_{max} environ 3 à 4 fois plus élevée à 3-6 heures avec une demi-vie terminale d'environ 120 heures. L'exposition était identique chez les adultes et les enfants métaboliseurs lents lorsqu'ils étaient traités aux doses appropriées à leur âge. Le profil de sécurité global chez ces patients n'était pas différent de celui de la population générale. Les effets de la desloratadine chez les enfants métaboliseurs lents de moins de 2 ans n'ont pas été étudiés.

La desloratadine se lie modérément (83 % - 87 %) aux protéines plasmatiques. Après l'administration de desloratadine une fois par jour (5 mg à 20 mg) pendant 14 jours chez des adultes et des adolescents, aucun élément clinique pertinent n'évoquait une accumulation de la substance active.

Une étude clinique croisée à dose unique de desloratadine a été montré la bioéquivalence des formulations comprimé et sirop.

Dans d'autres études cliniques menées avec une dose unique, aux doses recommandées, les patients pédiatriques avaient des valeurs d'ASC et de C_{max} pour la desloratadine comparables à celles des adultes qui recevaient une dose de 5 mg de desloratadine sirop.

Biotransformation

L'enzyme responsable du métabolisme de la desloratadine n'a pas encore été identifiée ; par conséquent, le risque d'interactions avec d'autres médicaments ne peut être totalement exclu. Des études *in vitro* menées avec des inhibiteurs spécifiques du CYP3A4 et du CYP2D6 ont montré que ces enzymes n'ont pas d'effet dans le métabolisme de la desloratadine. La desloratadine n'inhibe pas le CYP3A4 ou le CYP2D6 et elle n'est ni un substrat ni un inhibiteur de la glycoprotéine P.

Élimination

Dans un essai clinique mené avec une dose unique de 7,5 mg de desloratadine, l'alimentation (petit déjeuner hypercalorique, riche en graisse) n'a pas modifié la répartition de la desloratadine. Dans une autre étude, le jus de pamplemousse n'a pas eu d'effet sur la répartition de la desloratadine.

5.3 Données de sécurité préclinique

La desloratadine est le principal métabolite actif de la loratadine. Les études non cliniques menées 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 sur la desloratadine issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, et des fonctions de reproduction, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. L'absence de potentiel carcinogène a été démontrée dans des études portant sur la loratadine.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Glycérol

Parahydroxybenzoate de méthyle sodique

Parahydroxybenzoate de propyle sodique

Propylène glycol

Acide citrique monohydraté
Édétate de sodium
Citrate trisodique dihydraté
Saccharose
Arôme orange
Jaune orangé S (E110)
Eau purifiée

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

24 mois.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Présentation en 60 mL

Le sirop est contenu dans des flacons de 60 mL en verre brun de type III. Le flacon est fermé par un bouchon en PE blanc. Chaque boîte contient une notice, un flacon et un gobelet doseur de 5 mL.

Présentation en 100 mL

Le sirop est contenu dans des flacons de 125 mL en verre brun de type III. Le flacon est fermé par un bouchon en PE blanc. Chaque boîte contient une notice, un flacon et un gobelet doseur de 5 mL.

Présentation en 150 mL

Le sirop est contenu dans des flacons de 150 mL en verre brun de type III. Le flacon est fermé par un bouchon en PE blanc. Chaque boîte contient une notice, un flacon et un gobelet doseur de 5 mL.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

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

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

Laboratoire BAILLY-CREAT
Chemin de Nuisement
Z.I. des 150 Arpents
28500 Vernouillet – France

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

07/2018