

1.2 PRODUCT INFORMATION

1.3.1 SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

LORIT-MD 5 mg comprimés orodispersibles

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé orodispersible contient :

5 mg de desloratadine.

Excipient(s) à effet notoire :

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé orodispersible

Comprimés rouges clairs, à faces plates, ronds, tachetés, avec une face marquée d'un « A »

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

LORIT-MD est indiqué chez les adultes et les adolescents de 12 ans et plus 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 d'LORIT-MD est un comprimé orodispersible 5 mg une fois par jour placé dans la bouche.

Les modalités de traitement de 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) doivent tenir compte de l'évolution des symptômes, le traitement pouvant être interrompu après disparition des symptômes, et rétabli à leur réapparition.

Pour 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 :

La sécurité et l'efficacité d'LORIT-MD 5 mg comprimés orodispersibles n'ont pas été établies chez les enfants âgés de moins de 12 ans. Aucune donnée n'est disponible.

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).

Mode d'administration

Voie orale.

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

Juste avant la prise, le blister doit être ouvert avec précaution et le comprimé orodispersible doit être retiré sans être écrasé. Le comprimé orodispersible est placé dans la bouche où il se dispersera instantanément. Il n'est pas nécessaire d'avaler la dose avec de l'eau ou tout autre liquide. Le médicament doit être pris immédiatement après l'ouverture du blister.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité au principe actif 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

LORIT-MD doit être utilisé avec précaution en cas d'insuffisance rénale sévère.

Ce produit contient 2,9 mg de phénylalanine par comprimé orodispersible d'LORIT-MD 5 mg. La phénylalanine peut entraîner des conséquences néfastes chez les personnes présentant une phénylcétonurie.

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

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

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 LORIT-MD comprimés (voir rubrique 5.1).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**Grossesse**

Il n'existe pas ou peu de données (moins de 300 grossesses) sur l'utilisation de la desloratadine chez la femme enceinte. 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 d'LORIT-MD pendant la grossesse.

Allaitement

La desloratadine a été identifiée chez les nouveau-nés/nourrissons allaités par une femme traitée.

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 LORIT-MD 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, LORIT-MD n'a qu'un effet négligeable, voire inexistant, 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 différentes indications, telles que rhinite allergique et urticaire chronique idiopathique, à la dose recommandée de 5 mg par jour,

des effets indésirables avec LORIT-MD Comprimés 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 %). Dans une étude clinique réalisée chez 578 patients adolescents, de 12 à 17 ans, l'effet indésirable le plus fréquent était la céphalée ; elle est apparue chez 5,9 % des patients traités avec de 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 fréquente ($\geq 1/10$), fréquente ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquente ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ 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 Aerus
Troubles psychiatriques	Très rare	Hallucinations
Troubles du système nerveux	Fréquent Très rare	Céphalées Vertige, somnolence, insomnie, hyperactivité psychomotrice, convulsions
Troubles cardiaques	Très rare	Tachycardie, palpitations
Troubles gastro-intestinaux	Fréquent Très rare	Sécheresse buccale Douleur abdominale, nausée, vomissement, dyspepsie, diarrhée
Troubles hépatobiliaires	Très rare	Augmentations des enzymes hépatiques, augmentation de la bilirubine, hépatite
Troubles cutanés et du tissu sous-cutané	Fréquence indéterminée	Photosensibilité
Troubles musculo-squelettiques et systémiques	Très rare	Myalgie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent Très rare	Asthénie Réactions d'hypersensibilité (telles que anaphylaxie, angio-œdème, dyspnée, prurit, rash et urticaire)

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 – voir Annexe V.

4.9 Surdosage

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.

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).

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

5. PROPRIÉTÉS 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 pertinence clinique de ces observations reste à confirmer.

Données d'efficacité et de sécurité cliniques

Lors de deux essais en dose unique, LORIT-MD lyophilisat oral a été bien toléré comme cela est démontré par les résultats des analyses de laboratoire, des examens cliniques, des signes vitaux, et des données sur l'espace à l'ECG. De plus, LORIT-MD comprimés orodispersibles a été bien toléré dans un essai de doses multiples.

À la dose recommandée, la bioéquivalence d'LORIT-MD 5 mg comprimés orodispersibles avec les formulations standards d'LORIT-MD 5 mg comprimés et les formulations de desloratadine d'LORIT-MD 5 mg lyophilisat oral a été mise en évidence. Par conséquent, il est attendu que l'efficacité d'LORIT-MD comprimés orodispersibles soit la même que celle de la formulation LORIT-MD comprimé.

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

La desloratadine ne diffuse pas facilement dans le système nerveux central. Lors des études cliniques, à la dose recommandée de 5 mg par jour, il n'y a pas eu d'augmentation de l'incidence de la somnolence par comparaison avec le placebo. LORIT-MD comprimés administré 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 réalisée chez l'adulte, 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 du sommeil subjectif ou les activités de pilotage d'un avion.

Au cours d'essais de pharmacologie clinique, l'administration concomitante avec l'alcool n'a pas majoré la somnolence ou l'altération de la performance induite 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 lors des tests de psychomotricité, que le produit soit administré seul ou en association avec l'alcool.

Chez les patients atteints de rhinite allergique, LORIT-MD comprimés a soulagé les symptômes tels qu'éternuements, écoulement nasal et prurit mais également prurit oculaire, larmolement et rougeurs, et prurit du palais. LORIT-MD comprimés a correctement contrôlé les symptômes durant tout le nycthémère. L'efficacité d'LORIT-

MD comprimés 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 classée en rhinite allergique intermittente et en rhinite allergique persistante selon 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.

LORIT-MD 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, puisque la physiopathologie sous-jacente est semblable, indépendamment de l'étiologie, et parce que les patients chroniques peuvent être plus facilement recrutés prospectivement. 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, ainsi qu'il est recommandé dans les directives cliniques.

Lors de deux essais contrôlés de six semaines versus placebo chez des patients atteints d'urticaire chronique idiopathique, LORIT-MD s'est montré efficace pour soulager le prurit et pour diminuer le nombre et la taille de l'urticaire dès la fin de la première dose. Dans chaque essai, les effets étaient maintenus durant tout le nycthémère. 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 LORIT-MD a également réduit de façon significative les interférences sur le sommeil et l'activité journalière, paramètres évalués selon une échelle de quatre points.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Les taux plasmatiques de desloratadine peuvent être détectés 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. Le facteur d'accumulation de la desloratadine correspond à sa demi-vie (27 heures environ) et son rythme d'administration en une prise par jour. La biodisponibilité de la desloratadine est dosedépendante sur un intervalle de 5 mg à 20 mg.

Dans une série d'essais pharmacocinétiques et cliniques, 6 % des sujets ont présenté des concentrations de desloratadine plus élevées. La fréquence de ce phénotype métaboliseur lent était plus importante chez les adultes de race noire que chez les adultes caucasiens (18 % contre 2 %) alors que le profil de sécurité chez ces sujets n'était pas différent de celui de la population générale.

Dans un essai de pharmacocinétique conduit en doses multiples avec la formulation comprimé chez les adultes volontaires sains, quatre sujets se sont révélés comme étant métaboliseurs lents de la desloratadine. Chez ces sujets, la concentration plasmatique

maximale (C_{max}) était approximativement 3 fois plus élevée aux alentours de la 7^{ème} heure avec une demi-vie terminale approximativement de 89 heures.

Distribution

La desloratadine se lie 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 n'évoquait une accumulation du produit.

Métabolisme

L'enzyme impliquée dans le métabolisme de la desloratadine n'a pas encore été identifiée et, par conséquent, le risque d'interaction 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.

Les essais réalisés en dose unique selon un schéma d'administration croisé ont montré une bioéquivalence entre LORIT-MD 5 mg comprimés orodispersibles et LORIT-MD 5 mg comprimés conventionnels ou LORIT-MD 5 mg lyophilisat oral.

Élimination

La présence d'aliments n'a aucune influence significative sur l'ASC et la C_{max} d'LORIT-MD lyophilisat oral, mais prolonge le T_{max} de la desloratadine de 2,5 à 4 heures et celui de la 3-OH-desloratadine de 4 à 6 heures. Dans une autre étude, le jus de pamplemousse n'a pas eu d'effet sur le sort de la desloratadine. L'ingestion d'eau n'affecte pas la biodisponibilité d'LORIT-MD comprimés orodispersibles.

5.3 Données de sécurité non-clinique

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'analyse collective des données des études précliniques et cliniques sur l'irritation induite par le comprimé orodispersible indique qu'il est peu probable que l'utilisation de cette formulation présente un risque d'irritation locale. L'absence de potentiel carcinogène a été démontrée dans des études conduites avec la desloratadine et la loratadine.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Lactose, Poudre de cellulose microcristalline, Croscarmellose sodique, PVPK-30, Alcool isopropylique, Néosweet, Acide citrique, Kyron T134, Saveur Manguier, Ponceau 4R, Talc, Stéarate de magnésium, Aérosol, Huile mentholée, Menthol, Eau DM

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver dans l'emballage extérieur d'origine au dessous de 30°C..

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

LORIT-MD comprimés orodispersibles se présentent en plaquettes thermoformées constituées d'un film de plaquette thermoformée avec une feuille de couverture.

Les matériaux du blister consistent en un blister thermoformé à base d'aluminium composé de 4 couches laminées, recouvert par une feuille aluminium laminée.

Le blister thermoformé est composé d'un film de polychlorure de vinyle (PVC) laminé adhérent à un film de polyamide orienté (PAO), adhérent à une feuille d'aluminium laminée, adhérente à un film de chlorure de polyvinyl (PVC) laminé.

Boîtes de 1x10 comprimés orodispersibles.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

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

MEDNEXT BIOTECH LIMITED

30, Mahaveer Nagar, New Bhupalpura,

Udaipur- 313001 (Raj.)India

www.mednextpharma.com

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste II.

