

## DOULEUR

## Disparités dans le traitement chez les minorités ethniques

La douleur est présente dans plusieurs maladies et affections et des millions de personnes de tous les âges en souffrent quotidiennement. Aux États-Unis seulement, on estime à 100 milliards \$ par an les dépenses liées au traitement de la douleur. Cependant, malgré son importance, l'Organisation mondiale de la santé signale qu'il existe des disparités à l'égard du traitement de la douleur chez les minorités ethniques à travers le monde. On observe cette situation aussi bien dans les pays industrialisés que dans les pays en voie de développement.

Par Lise Bouchard, Ph. D.

Aux États-Unis, alors que la capacité de traiter la douleur n'a jamais été aussi grande que maintenant, on observe paradoxalement que celle-ci est très souvent traitée de façon insuffisante<sup>1</sup>. En effet, plusieurs études ont montré que les patients issus de minorités ethniques reçoivent plus souvent que les autres un traitement inefficace pour la douleur. Nous en résumons ici quelques-unes, réalisées dans différents contextes.

## À l'urgence des hôpitaux

En 1993, Todd, Samaroo et Hoffman<sup>2</sup> publiaient dans le *Journal of the American Medical Association* le premier article portant sur l'ethnicité en tant que facteur de risque pour un traitement inadéquat de la douleur (oligoanalgésie). Leur étude rétrospective de cohorte visait à déterminer si les patients d'origine latino-américaine souffrant d'une fracture d'un os long étaient moins susceptibles de recevoir des analgésiques à

l'urgence de l'hôpital que les autres patients souffrant d'une blessure semblable. Leur échantillon comprenait 139 patients ayant reçu un diagnostic de fracture d'un os long à l'urgence de l'hôpital rattaché à l'Université de Californie à Los Angeles. Parmi eux, 31 étaient d'origine latino-américaine et 108 étaient de type caucasien. Les résultats ont révélé que 56 % des patients d'origine latino-américaine n'ont pas reçu d'analgésiques, contre 26 % chez les caucasiens.

Plus récemment, en 2000, Todd et ses collaborateurs<sup>3</sup> ont cherché à déterminer si les patients afro-américains souffrant de fractures graves étaient plus à risque de ne pas recevoir d'analgésiques à l'urgence d'un hôpital que les patients d'origine caucasienne présentant le même type de blessures. Pour ce faire, ils ont effectué une étude rétrospective de cohorte à l'urgence d'un hôpital d'Atlanta. Ils ont ainsi révisé les dossiers de l'urgence sur une période de 40 mois. L'échantillon comprenait 217 patients dont 127 Afro-

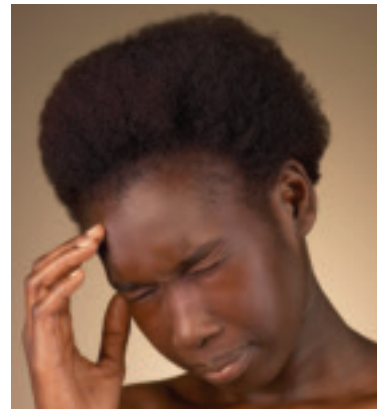
Américains et 90 Caucasiens. À partir de ces données, les chercheurs ont pu observer que même si les patients caucasiens présentaient un dossier médical similaire, ils avaient significativement plus de chances de recevoir des analgésiques (74 %) que les patients afro-américains (57 %).

## Oligoanalgésie et douleur cancéreuse

L'oligoanalgésie n'est pas limitée aux urgences des hôpitaux. Ainsi, dans une étude publiée en 1994 dans le *New England Journal of Medicine*, Cleeland et ses collaborateurs<sup>4</sup> rapportent que des patients en clinique externe qui souffraient de cancer et qui se rendaient à des cliniques desservant une clientèle issue de minorités ethniques risquaient trois fois plus de recevoir une médication d'analgésiques insuffisante que les patients traités dans d'autres établissements. De plus, dans tous les contextes, les Afro-Américains et les patients d'origine latino-américaine étaient plus à risque de recevoir une analgésie inadéquate que les patients n'appartenant pas à une minorité.

En 1997, ils réalisèrent une étude de suivi<sup>5</sup>. Il s'agissait d'analyser la gravité de la douleur cancéreuse chez les patients afro-américains et d'origine latino-américaine et de voir si le traitement analgésique était adéquat. On visait à déterminer les facteurs susceptibles de prédire un traitement insuffisant de la douleur parmi les minorités ethniques. On voulait également voir si le traitement de la douleur différait entre les minorités ethniques. Encore une fois, les chercheurs ont conclu que les patients traités dans des centres destinés surtout à une population afro-américaine ou latino-américaine, ou encore dans des centres universitaires, présentaient davantage de risques de recevoir une analgésie inadéquate que les patients se faisant soigner dans des endroits n'étant pas destinés aux minorités.

En 1998, une étude de Bernabei et ses collaborateurs<sup>6</sup> publiée dans le *Journal of the American Medical Association* a examiné le traitement de la douleur reçu par 13625 personnes âgées issues de minorités et recevant le service de Medicare. Les résultats ont révélé une tendance à moins prendre en note la douleur des patients afro-américains ou d'origine latino-américaine que celle des Caucasiens. De plus, on a observé que les patients de minorités ethniques se trouvant dans des foyers pour personnes âgées étaient plus à même de n'avoir reçu aucun analgésique. En fait, comparativement aux Caucasiens, les Afro-Américains semblaient avoir 63 % plus de



## Interactions médicament-aliment

Les interactions avec les aliments n'ont pas été documentées.

## Interactions médicament-herbe médicinale

Les interactions avec les produits à base d'herbes médicinales n'ont pas été documentées.

## Effets du médicament sur les résultats des épreuves de laboratoire

Les effets du médicament sur les résultats des épreuves de laboratoire n'ont pas été documentés.

## POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

## Considérations posologiques

LANTUS (insuline glargine injectable [ADN recombiné]) est un nouvel analogue de l'insuline humaine obtenu par recombinaison génétique. Sa puissance est pratiquement la même que celle de l'insuline humaine. L'action hypoglycémique de LANTUS, uniforme et prolongée, dépourvue de pic prononcé, permet de répondre aux besoins en insuline basale avec une seule injection quotidienne. LANTUS s'administre par injection sous-cutanée, 1 fois par jour. Le médicament peut être utilisé à n'importe quel moment de la journée, mais à la même heure chaque jour.

Les cycles glycémiens, les doses et l'horaire d'administration des antidiabétiques doivent être déterminés et ajustés en fonction de chaque patient.

Il peut être nécessaire d'ajuster la dose, par exemple, dans les cas suivants : modification de l'horaire d'administration, variation de poids, changement du mode de vie ou autre circonstance susceptible d'augmenter le risque d'hypoglycémie ou d'hyperglycémie (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hypoglycémie**). La présence d'une affection concomitante peut aussi nécessiter un ajustement de la dose (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Affections concomitantes**). Toute modification de la dose d'insuline doit se faire sous la surveillance d'un médecin.

LANTUS ne doit pas être administré par voie intraveineuse ou intramusculaire. L'administration intraveineuse de la dose usuelle sous-cutanée pourrait entraîner une hypoglycémie grave (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Dans les cas de glycémie mal équilibrée ou d'épisodes répétés d'hyperglycémie ou d'hypoglycémie, il est important, avant de procéder à un ajustement posologique, de vérifier l'observance du patient et de revoir avec lui les régions et la technique d'injection, la manipulation des dispositifs d'injection et tout autre facteur pertinent susceptible d'être à l'origine de ces déséquilibres.

La surveillance glycémiqne est recommandée pour tous les patients diabétiques.

La durée d'action prolongée de LANTUS dépend de son injection dans l'espace sous-cutané.

LANTUS ne doit pas être utilisé pour traiter l'acidocétose diabétique. Dans cette situation, on doit privilégier une insuline à courte durée d'action administrée par voie intraveineuse.

## Posologie recommandée et ajustement posologique

## Amorce du traitement par LANTUS

Dans des études cliniques menées auprès de patients atteints de diabète de type 2 n'ayant jamais reçu d'insuline, la dose de départ de LANTUS a été fixée à 10 U par jour, puis ajustée en fonction des besoins du patient (voir la **MONOGRAPHIE DE PRODUIT, Essais Cliniques**).

## Remplacement de l'insuline par LANTUS

Quand on remplace une insuline à action intermédiaire ou prolongée par LANTUS, il peut être nécessaire d'ajuster le nombre d'unités et l'horaire d'administration de l'insuline à courte durée d'action ou de l'analogue à action rapide, ou encore la dose des hypoglycémiques oraux en fonction du risque d'hypoglycémie. Dans les études cliniques prévoyant le remplacement de l'insuline humaine NPH ou de l'insuline humaine ultralente, administrées 1 f.p.j., par LANTUS administré 1 f.p.j., la dose initiale n'a habituellement pas été changée.

Cependant, dans les études où il s'agissait de passer de l'insuline humaine NPH administrée 2 f.p.j., à LANTUS administré 1 f.p.j., la dose initiale (U) a dû être généralement réduite d'environ 20 % (par rapport au nombre d'U quotidiennes totales d'insuline humaine NPH), puis ajustée en fonction de la réponse du patient.

On recommande donc la mise en place d'un programme rigoureux de surveillance métabolique sous contrôle médical durant la période de substitution et les quelques semaines qui suivent. Il peut être nécessaire d'ajuster le nombre d'unités de l'insuline à courte durée d'action ou de l'analogue de l'insuline à action rapide, de même que l'horaire d'administration. Cette précaution est particulièrement nécessaire chez les patients qui ont acquis des anticorps anti-insuline humaine et qui doivent recevoir de fortes doses d'insuline, et elle s'impose avec tous les analogues de l'insuline. Ces patients peuvent avoir une réponse insulinoque plus marquée à LANTUS.

L'amélioration de l'équilibre métabolique et l'augmentation consécutive de la sensibilité insulinoque peuvent nécessiter un ajustement plus précis de la dose de LANTUS de même que des autres insulines ou des hypoglycémiques oraux administrés en concomitance.

## Administration

LANTUS doit être administré par injection sous-cutanée. On ne doit pas masser la région d'injection. Comme avec toute autre insuline, on doit veiller à faire la rotation des points d'injection dans une même région d'administration (abdomen, cuisses ou partie supérieure des bras) d'une injection à l'autre. Les patients doivent être particulièrement vigilants quant à la rotation des points d'injection lorsqu'ils utilisent une insuline qui forme des microcristaux. On n'a pas relevé de différence d'absorption de l'insuline glargine au cours des essais cliniques selon la région d'injection (abdomen, cuisses ou partie supérieure des bras). Comme pour toute autre préparation d'insuline, l'exercice physique et d'autres variables peuvent modifier la vitesse d'absorption et donc le début et la durée d'action de LANTUS.

## Préparation et manipulation

LANTUS est une solution claire; il ne s'agit pas d'une suspension.

Dans la mesure où la solution et son contenant le permettent, on doit examiner tout produit destiné à l'administration parentérale avant de l'administrer. On ne doit administrer LANTUS que si la solution est claire et incolore, exempte de particules visibles. Pour réduire au minimum le risque d'irritation locale au point d'injection, on recommande de laisser l'insuline atteindre la température ambiante avant de l'injecter.

## Mélange et dilution

On ne doit pas mélanger LANTUS avec une autre insuline. Tout mélange risque de modifier le profil d'activité en fonction du temps de LANTUS et de causer des précipités dans la solution.

On ne doit pas diluer LANTUS. Toute dilution risque de modifier le profil d'activité en fonction du temps de LANTUS.

## SURDOSAGE

**Symptômes:** L'administration d'une quantité excessive d'insuline par rapport à l'apport alimentaire, à la dépense énergétique, ou aux deux à la fois, risque d'entraîner une hypoglycémie grave, parfois prolongée, qui peut mettre la vie du patient en danger (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

**Traitement:** Les épisodes d'hypoglycémie d'intensité légère peuvent habituellement être corrigés en prenant des glucides par voie orale. Il peut être nécessaire d'ajuster la posologie, l'horaire et la composition des repas ou le programme d'exercice physique.

Les épisodes plus sévères qui se soldent par un coma ou des convulsions, ou qui s'accompagnent d'une atteinte neurologique, peuvent être traités par l'administration intramusculaire ou sous-cutanée du glucose au par l'injection intraveineuse d'une solution de glucose concentrée.

On doit maintenir la surveillance du patient même après la normalisation apparente de son état et lui administrer au besoin des glucides pour éviter la réapparition de l'hypoglycémie.

## MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

## Pharmacodynamie

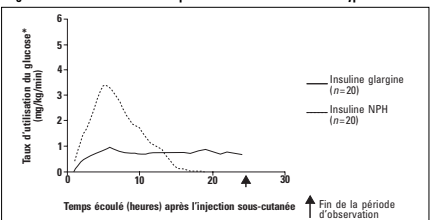
La principale action de l'insuline, y compris de l'insuline glargine, est d'assurer la régulation du métabolisme du glucose. L'insuline et ses analogues exercent leur action hypoglycémique en stimulant le captage du glucose par les tissus périphériques, principalement les muscles squelettiques et le tissu adipeux; de même qu'en inhibant la glycogénèse hépatique. L'insuline freine la lipolyse dans les adipocytes, inhibe la protéolyse et favorise la synthèse des protéines.

L'insuline glargine est un analogue de l'insuline humaine doté d'une faible solubilité au pH neutre. À un pH de 4, soit celui de la solution injectable LANTUS, l'insuline glargine est complètement soluble. Son injection dans le tissu sous-cutané neutralise l'acidité de la solution et entraîne la formation de microcristaux desquels l'insuline glargine est libérée lentement, en petites quantités. La courbe de concentration en fonction du temps ainsi obtenue est relativement uniforme 24 heures durant et dépourvue de pic prononcé, ce qui permet d'administrer l'insuline glargine une seule fois par jour pour répondre aux besoins en insuline basale du diabétique.

On a démontré que l'effet hypoglycémique produit par l'insuline glargine et par l'insuline humaine était équivalent sur une base molaire (lorsqu'elles sont administrées par voie intraveineuse aux mêmes doses). Des études pratiquées chez des sujets sains et des sujets atteints de diabète de type 1 avec la technique du clamp euglycémique hyperinsulinémique ont mis en évidence le début d'action plus lent de l'insuline glargine administrée par voie sous-cutanée par rapport à l'insuline humaine NPH. Par rapport à cette dernière, l'insuline glargine a montré un profil d'activité relativement uniforme, dépourvu de pic prononcé, couplé à des effets de plus longue durée.

La figure 1 présente les résultats d'une étude menée auprès de patients atteints de diabète de type 1 portant sur une période maximale de 24 heures après l'injection. La durée moyenne entre l'injection et la fin des effets pharmacologiques s'est établie à 14,5 heures pour l'insuline humaine NPH (fourchette: 9,5 à 19,3 heures) et à 24 heures pour l'insuline glargine (fourchette: 10,8 à >24,0 heures) (24 heures marquant la fin de la période d'observation).

Figure 1. Profil d'activité chez les patients souffrant de diabète de type 1



\* Correspondant à la quantité de glucose administrée en perfusion requise pour maintenir une glycémie constante dans le plasma (valeurs horaires moyennes). Indicateur de l'activité de l'insuline. Variabilité interindividuelle (CV: coefficient de variation): insuline glargine: 84 %; insuline humaine NPH: 78 %.

## Pharmacocinétique

## Absorption et biodisponibilité

Comparativement à l'insuline humaine NPH, l'insuline glargine, administrée par voie sous-cutanée à des sujets sains ou à des patients diabétiques, s'accompagne d'une absorption plus lente et d'une courbe de concentration en fonction du temps relativement uniforme 24 heures durant, dépourvue de pic prononcé, comme en témoignent les concentrations sériques d'insuline. Celles-ci sont donc en concordance avec le profil d'activité pharmacodynamique en fonction du temps de l'insuline glargine.

L'administration sous-cutanée d'une dose de 0,3 U/kg d'insuline glargine à des patients atteints de diabète de type 1 a produit une courbe de concentration en fonction du temps relativement uniforme. La région de l'injection sous-cutanée (abdomen, partie supérieure des bras ou cuisses) n'a pas modifié la durée d'action.

## Métabolisme

Une étude du métabolisme de l'insuline glargine chez l'humain indique que celle-ci subit une biotransformation partielle dans l'espace sous-cutané au niveau de l'extrémité terminale carboxyle de la chaîne B, laquelle donne lieu à la formation de 2 métabolites actifs dont l'activité *in vitro* est similaire à celle de l'insuline, soit M1[(Gly<sup>21</sup>)des-Thr<sup>26</sup>-insuline]. La molécule inchangée et les produits de dégradation se retrouvent également dans la circulation.

## Populations particulières et états pathologiques

## Âge, race et sexe

On ne possède aucun renseignement sur les effets de l'âge, de la race ou du sexe sur la pharmacocinétique de LANTUS. Cependant, au cours des essais cliniques comparatifs menés chez l'adulte (n=3890, études 3001, 3002, 3004, 3005 et 3006) et lors d'un essai clinique comparatif mené chez l'enfant (n=349, étude 3003), l'analyse de sous-groupes établis en fonction de l'âge, de la race ou de l'origine ethnique (blanche, noire, asiatique/orientale, multiraciale et hispanique) et du sexe n'a mis en évidence aucune différence entre l'insuline glargine et l'insuline humaine NPH sur le plan de l'innocuité ou de l'efficacité.

**Insuffisance hépatique**  
On n'a effectué aucune étude auprès de patients souffrant d'insuffisance hépatique. Cependant, certaines études portant sur l'insuline humaine ont permis de démontrer la présence de taux accrus d'insuline circulante chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique. Il peut donc être nécessaire d'intensifier la surveillance glycémiqne et d'ajuster la dose d'insuline ou d'analogue de l'insuline, y compris LANTUS, en présence d'une dysfonction hépatique (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction hépatique/biliaire/pancréatique**).

**Insuffisance rénale**  
On n'a effectué aucune étude auprès de patients souffrant d'insuffisance rénale. Cependant, certaines études portant sur l'insuline humaine ont permis de démontrer la présence de taux accrus d'insuline circulante chez les patients atteints d'une insuffisance rénale. Il peut donc être nécessaire d'intensifier la surveillance glycémiqne et d'ajuster la dose d'insuline ou d'analogue de l'insuline, y compris LANTUS, en présence d'une dysfonction rénale (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale**).

**Grossesse**  
Aucune étude n'a été effectuée sur la pharmacocinétique et la pharmacodynamie de LANTUS chez la femme enceinte (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières**).

**Obésité**  
Au cours des essais cliniques comparatifs, portant entre autres sur des patients dont l'indice de masse corporelle (IMC) pouvait atteindre 49,6 kg/m<sup>2</sup>, l'analyse de sous-groupes établis en fonction de l'IMC n'a fait ressortir aucune différence entre l'insuline glargine et l'insuline humaine NPH sur le plan de l'innocuité ou de l'efficacité.

**Tabagisme**  
On ne possède pas de renseignements sur les effets du tabagisme sur la pharmacocinétique de LANTUS.

**Durée d'action**  
La plus longue durée d'action (jusqu'à 24 heures) de LANTUS est directement liée à son taux d'absorption plus lent, ce qui permet son administration par voie sous-cutanée 1 seule fois par jour. La courbe d'activité en fonction du temps des insulines, y compris LANTUS, est sujette à la variabilité interindividuelle et aussi intra-individuelle. Les doses et le moment de l'administration de l'antidiabétique doivent être déterminés et ajustés en fonction de chaque patient afin d'atteindre les valeurs glycémiqnes recherchées.

**STABILITÉ ET CONSERVATION**

## Fioles

## Fioles intactes

Les fioles LANTUS qui n'ont pas été ouvertes doivent être conservées au réfrigérateur, à une température se situant entre 2 et 8°C. LANTUS ne doit pas être gardé au congélateur ni exposé au gel. Si on ne peut réfrigérer le produit, les contenants intacts de LANTUS se conservent jusqu'à 28 jours à une température se situant entre 15 et 30°C, pourvu qu'ils soient gardés à l'abri de la chaleur et de la lumière directes, et que la température ne dépasse pas 30°C. Si le produit gèle ou qu'il est exposé à une chaleur excessive, il doit être jeté.

## Fioles ouvertes (en cours d'utilisation)

Les fioles LANTUS qui ont été ouvertes, qu'elles aient été réfrigérées ou non, doivent être jetées au bout de 28 jours, même si elles contiennent de l'insuline. Les fioles LANTUS ouvertes peuvent aussi se conserver non réfrigérées jusqu'à 28 jours à une température se situant entre 15 et 30°C, pourvu qu'elles soient gardées à l'abri de la chaleur et de la lumière directes, et que la température ne dépasse pas 30°C.

Les fioles LANTUS qui ont été ouvertes ne doivent pas être gardées au congélateur ni exposées au gel. Si les fioles gèlent ou qu'elles sont exposées à une chaleur excessive, elles doivent être jetées.

Comme on doit le faire pour tout médicament ou dispositif d'injection, garder ce produit hors de la portée des enfants.

## DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

## Directives à l'intention du patient

LANTUS ne doit être administré que si la solution est limpide et incolore, exempte de particules en suspension (voir la section **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Administration**). LANTUS est une solution claire; il ne s'agit pas d'une suspension. LANTUS peut être confondu avec d'autres types d'insuline, car il a une apparence semblable à celle des insulines à courte durée d'action et son nom rappelle celui de la marque d'insulines « Lente ». Il n'est pas nécessaire d'agiter la fiole ou de la faire rouler entre ses mains avant d'en administrer le contenu. On doit avertir les patients de ne pas mélanger LANTUS avec une autre insuline ou avec une autre solution (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités**).

On doit informer le patient des diverses modalités de prise en charge de sa maladie, incluant la surveillance de la glycémie, la technique d'injection ainsi que le traitement des épisodes d'hyperglycémie et d'hypoglycémie. Il est également important de le renseigner sur les mesures à prendre dans certaines situations particulières, par exemple, s'il présente une maladie concomitante, des troubles émotionnels ou du stress, s'il oublie de se donner une injection, s'il s'administre une dose insuffisante ou excessive, si son apport alimentaire est insuffisant, ou encore, s'il saute un repas. Le degré de participation du patient à la prise en charge de son diabète est variable et généralement déterminé par le médecin.

L'insulinothérapie exige une vigilance constante en raison des risques d'hyperglycémie et d'hypoglycémie qu'elle comporte. Les patients et leurs proches doivent savoir comment intervenir en cas d'hyperglycémie ou d'hypoglycémie avérée ou suspectée, et quand en informer le médecin. On doit avertir les patients diabétiques qui deviennent enceintes ou qui envisagent de le devenir d'en informer leur médecin.

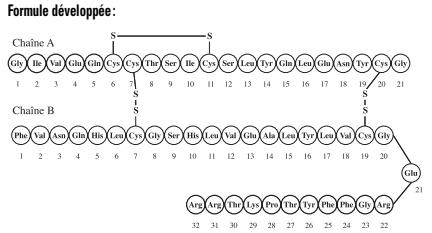
La capacité de concentration ou de réaction des patients diabétiques peut être altérée par l'hypoglycémie ou l'hyperglycémie. On doit donc recommander aux patients de prendre les précautions qui s'imposent pour éviter une hypoglycémie alors qu'ils conduisent. Cela est particulièrement important chez les patients qui ont peu ou qui n'ont pas conscience des symptômes avant-coureurs de l'hyperglycémie, ou encore, qui sont sujets à des épisodes fréquents d'hypoglycémie. Dans de telles circonstances, on devrait s'interroger sur l'opportunité de conduire un véhicule automobile.

Voir aussi la section RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR. On doit indiquer aux patients de lire le feuillet de renseignements fourni avec LANTUS EN FIOLE pour obtenir de l'information supplémentaire.

## RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

## Substance pharmaceutique

**Dénomination commune:** insuline glargine (ADN recombiné)  
**Nom chimique:** [Gly<sup>21</sup>]insulimyl-Arg<sup>31</sup>-Arg<sup>31</sup>insuline humaine  
**Formule moléculaire:** C<sub>51</sub>H<sub>70</sub>N<sub>12</sub>O<sub>6</sub>S<sub>3</sub>  
**Masse moléculaire:** 6063 daltons  
**Formule développée:**



**Propriétés physicochimiques:** fine poudre blanche  
**Solubilité:** 3 à 7 U/mL à un pH de 7, au moins 10 mg/mL à un pH de 5 et plus de 100 mg/mL à un pH de 2

## FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Les fioles contiennent une solution stérile d'insuline glargine pour administration par injection. LANTUS (insuline glargine injectable [ADN recombiné]) consiste en de l'insuline glargine dissoute dans une solution aqueuse claire.

Chaque millilitre de LANTUS (insuline glargine injectable) contient 100 unités d'insuline glargine. Chaque millilitre renferme aussi les excipients suivants: 30 µg de zinc, 2,7 mg de m-crésol, 20 mg de glycérine à 85 % et de l'eau pour injection. La solution LANTUS a un pH de 4 environ. De l'acide chlorhydrique et de l'hydroxyde de sodium en solution aqueuse sont ajoutés pour ajuster le pH.

LANTUS (insuline glargine [ADN recombiné]) 100 unités par mL (100-U) est offert dans les formats suivants: fioles de 10 mL.

Monographie de produit disponible sur demande.

Administration unquotidienne  
**LANTUS**  
insuline glargine

Copyright © 2006 sanofi-aventis. Tous droits réservés.

sanofi-aventis Canada Inc., Laval (Québec) H7L 4A8  
CDN.GLA.06.02.15F 50080972

sanofi-aventis  
L'essentiel c'est la santé.

CCPP R&D

# clinique

risques que leur douleur ne soit pas traitée et on a noté une tendance semblable chez d’autres groupes ethniques minoritaires.

Le traitement de la douleur post-opératoire va dans le même sens. Ng et ses collaborateurs<sup>7</sup> se sont intéressés à l’influence que l’ethnicité du patient peut exercer sur le traitement de la douleur postopéatoire. Dans cette étude rétrospective réalisée en 1996 incluant les dossiers de 250 patients hospitalisés pour soigner une fracture ouverte ou interne, les chercheurs ont observé que les patients caucasiens avaient reçu des doses d’analgésiques supérieures à celles des patients afro-américains ou d’origine latino-américaine.

### À quoi les disparités sont-elles dues?

Après avoir observé l’existence de disparités dans le traitement de la douleur, les chercheurs ont tenté de cerner les raisons d’une telle situation. Voici les principales

raisons qui semblent provoquer ces disparités :

#### Les différences culturelles

Tout d’abord, il est possible que les médecins et les autres professionnels de la santé ne soient pas en mesure d’identifier correctement la présence de la douleur chez des patients issus de minorités ethniques. La langue, par exemple, peut constituer une barrière dans la communication et rendre difficile la juste évaluation par le médecin de la douleur ressentie par le patient<sup>†</sup>. Il se peut également que les professionnels de la santé ne réagissent pas adéquatement à l’expression de la douleur par un patient à cause des différences culturelles existant entre eux et ce dernier. Par exemple, l’expression de la douleur chez les Latino-Américains est souvent perçue négativement par les professionnels de la santé américains. Cela est dû en partie à la formation que ces derniers reçoivent et aux différences culturelles existant entre

eux et les patients. En effet, alors que la culture américaine anglo-saxonne valorise le stoïcisme, les Latino-Américains expriment ouvertement ce qu’ils ressentent face à la douleur. Il en résulte don souvent une perception erronée de la part des professionnels de la santé qui croient qu’ils rapportent la douleur ressentie de façon exagérée.

Par ailleurs, des facteurs liés aux patients semblent aussi jouer un rôle dans la disparité du traitement de la douleur (défaut d’exprimer la douleur ressentie, opposition à certains types de traitements analgésiques, croyances religieuses, automédication, abandon de la médication prescrite pour utiliser des plantes médicinales ou des médecines alternatives, etc.).

#### L’approvisionnement en pharmacie

Une autre raison de la déficience dans le traitement de la douleur des patients issus de minorités ethni-ques est qu’il arrive souvent

que les médicaments les plus appropriés ne soient pas offerts dans leur quartier.

C’est le cas dans les grandes villes des États-Unis, où dans les quartiers modestes dans lesquels vivent les minorités ethniques les pharmacies ont tendance à ne pas garder une réserve suffisante de narcotiques. Ainsi, en 2000, Morrison et ses collaborateurs<sup>8</sup> ont effectué une enquête auprès de 30 % des pharmacies de la ville de New York. Ils ont observé que, dans les quartiers peuplés majoritairement par des personnes issues de minorités ethniques, seulement 25 % des pharmacies avaient une réserve d’opiacés suffisante pour traiter des patients atteints de douleur grave, contre 72 % dans les quartiers à population majoritairement d’origine caucasienne.

Les raisons évoquées par les pharmaciens pour justifier cette insuffisance d’opiacés étaient principalement les suivantes: la réglementation concernant la façon de

disposer des stocks, la paperasse l’entourant et la peur des amendes; l’usage illicite et la fraude; la demande insuffisante; et la peur du vol. Il est intéressant de noter que les pharmaciens qui signalaient une demande insuffisante ou une préoccupation en ce qui a trait à la façon de disposer des stocks travaillaient surtout dans les quartiers dont la population était composée majoritairement d’une population issue des minorités ethniques. La plupart des pharmaciens déclaraient qu’ils étaient en mesure de procurer aux patients les analgésiques voulus dans un délai de 72 heures; les auteurs de la recherche font toutefois remarquer que ce délai est inacceptable pour un patient souffrant de douleur grave.

#### Les préjugés

Notons enfin que les préjugés entretenus envers certaines minorités ethniques peuvent également mener à l’oligoanalgésie. Ainsi, il arrive que des professionnels de la santé soient réticents à prescrire des analgésiques à des patients issus de minorités ethniques parce qu’ils croient que ces personnes peuvent facilement développer une dépendance à ces médicaments<sup>†</sup>.

### Conclusion

L’ethnicité du patient semble exercer une influence considérable dans le traitement de la douleur. Les professionnels de la santé peuvent, à leur insu, adopter un comportement rendant inadéquat le traitement de la douleur chez les patients issus de minorités ethniques. Il est donc important qu’ils examinent leur façon de faire afin de s’assurer que leurs prises de décision cliniques ne soient pas biaisées. De plus, leur formation devrait inclure un volet visant à accroître leurs connaissances en matière de disparités liées à l’origine ethnique. Les facultés des sciences de la santé, les associations professionnelles, les revues spécialisées ainsi que les conférences professionnelles devraient jouer un rôle actif dans ce domaine.  ▮



Desloratadine Comprimé dosé à 5 mg Antagoniste des récepteurs H1 de l'histamine

Desloratadine Sirop dosé à 0,5 mg/mL Antagoniste des récepteurs H1 de l'histamine

#### INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Les comprimés AERIUS<sup>®</sup> (desloratadine) sont indiqués pour :

- Soulager rapidement les symptômes nasaux de la rhinite allergique, tels que les éternuements, l’écoulement, le prurit, l’enflèvrnement et la congestion. Ils sont également indiqués pour soulager les autres symptômes qui y sont souvent associés, comme le prurit du palais et la toux, de même que le picotement et l’irritation des yeux, et le larmoiement.
- Soulager rapidement les symptômes associés à l’urticaire chronique idiopathique (UCI), comme le prurit et les éruptions urticariennes.

Le sirop AERIUS POUR ENFANTS<sup>®</sup> (desloratadine) est indiqué pour :

- Soulager rapidement les symptômes nasaux de la rhinite allergique saisonnière (RAS), tels que les éternuements, l’écoulement, le prurit, l’enflèvrnement et la congestion. Ils sont également indiqués pour soulager les autres symptômes qui y sont souvent associés, comme le prurit du palais et la toux, de même que le picotement et l’irritation des yeux, et le larmoiement.
- Soulager rapidement les symptômes associés à l’UCI, comme le prurit et les éruptions urticariennes.

#### CONTRE-INDICATIONS

- Les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des composants du produit ou du contenant. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.*

#### MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

##### MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS SÉRIEUSES

**En présence d’insuffisance hépatique ou rénale grave, il importe d’employer AERIUS<sup>®</sup> avec prudence.**

#### Fonction hépatique/biliaire/pancréatique

On a procédé à une étude de la pharmacocinétique d’une dose unique (7,5 mg) d’AERIUS<sup>®</sup> (desloratadine) chez des sujets présentant une insuffisance hépatique légère, modérée ou grave (n = 4/groupe). Les résultats ont montré que l’ASC et la C<sub>max</sub> étaient multipliées par un facteur pouvant aller jusqu’à 2,4 chez cette population par rapport aux sujets sains (n = 6). Cependant, on ne considère pas que ces hausses revêtent une importance clinique. Des sujets présentant une fonction hépatique normale (n = 9) ou une insuffisance hépatique modérée (n = 11) ont reçu de la desloratadine à raison de 5 mg pendant 10 jours. Chez ceux dont la fonction hépatique était altérée, l’exposition à la desloratadine (ASC) pouvait être 3 fois plus élevée que chez les sujets sains, mais on ne considère pas que ces observations revêtent une importance clinique. Par conséquent, il n’est pas nécessaire d’ajuster la dose en cas de dysfonctionnement hépatique.

#### Fonction rénale

On a procédé à une étude de la pharmacocinétique d’une dose unique (7,5 mg) d’AERIUS<sup>®</sup> chez des sujets (n = 25) présentant divers degrés d’insuffisance rénale (légère, modérée, grave ou nécessitant une hémodialyse). On a noté une augmentation de l’ASC moyenne de la desloratadine (multipliée par un facteur de 1,7 à 2,5) et des fluctuations minimales de la concentration de 3-hydroxydesloratadine. Cependant, on ne considère pas que ces résultats revêtent une importance clinique. En présence d’insuffisance rénale grave, il importe d’employer AERIUS<sup>®</sup> avec prudence.

#### Appareil respiratoire

**Personnes asthmatiques :** AERIUS<sup>®</sup> a été administré en toute sûreté à des patients atteints d’asthme léger ou modéré. AERIUS<sup>®</sup> n’a pas exacerbé les symptômes d’asthme.

#### Populations particulières

**Femmes enceintes :** Comme on ne dispose d’aucune donnée clinique sur l’exposition à la desloratadine durant la grossesse, on n’a pas établi l’innocuité d’AERIUS<sup>®</sup> chez les femmes enceintes. L’emploi de ce médicament chez les femmes enceintes est donc déconseillé. Chez le rat, on n’a pas observé d’effet néfaste général sur la fertilité à la suite d’une exposition à la desloratadine équivalent à 34 fois l’exposition produite par l’administration de la dose thérapeutique recommandée chez l’humain. Par ailleurs, les études chez l’animal n’ont fait ressortir aucun effet tératogène ou mutagène de la desloratadine.

**Femmes qui allaitent :** La desloratadine passe dans le lait maternel. Par conséquent, l’allaitement est déconseillé aux femmes qui prennent AERIUS<sup>®</sup>.

**Enfants (comprimés : < 12 ans et sirop : < 2 ans) :** On n’a pas établi l’innocuité ni l’efficacité des comprimés AERIUS<sup>®</sup> chez les enfants de moins de 12 ans, ni celles du sirop AERIUS<sup>®</sup> chez les enfants de moins de 2 ans.

**Personnes âgées (> 65 ans) :** Dans le cadre d’une étude ayant porté sur l’administration des comprimés AERIUS<sup>®</sup> à raison de doses répétées de 5 mg, l’ASC et la C<sub>max</sub> obtenues chez les sujets de plus de 65 ans (n = 17) étaient de 20 % supérieures à celles des sujets jeunes, tandis que la demi-vie d’élimination plasmatique était prolongée de 30 %. On ne considère pas, cependant, que ces variations revêtent une importance clinique, de sorte qu’il n’est pas nécessaire d’ajuster la dose chez les patients de ce groupe d’âge.

#### EFFETS INDÉSIRABLES

##### Aperçu des effets indésirables du médicament

On n’a observé aucune réaction défavorable significative sur le plan clinique – de nature cardiovasculaire, notamment – ayant un lien de causalité avec les comprimés AERIUS<sup>®</sup> dans le cadre des essais cliniques. De très rares cas de réactions d’hypersensibilité, y compris d’anaphylaxie et d’éruptions cutanées, ont été signalés depuis que la desloratadine est commercialisée. On a aussi rapporté, quoique très rarement, des cas de tachycardie, de palpitations, d’élévation des taux d’enzymes hépatiques, d’hépatite et d’augmentation de la bilirubinémie.

##### Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

*Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d’un médicament qui sont tirés d’essais cliniques se révèlent utiles pour la détermination des manifestations indésirables liées aux médicaments et pour l’estimation des taux.*

Les pourcentages fournis ci-après pour rendre compte de la fréquence des effets indésirables que l’on a pu raisonnablement imputer aux comprimés AERIUS<sup>®</sup> correspondent à la différence observée à ce chapitre entre un groupe de 1 866 patients traités par une dose de 5 mg d’AERIUS<sup>®</sup> (desloratadine) et un autre de 1 857 sujets qui ont reçu un placebo dans le cadre d’essais cliniques ayant porté sur l’administration de doses répétées de ce médicament pour le traitement de la RAS, de la rhinite allergique périodique (RAA) et de l’UCI. Durant tous les essais cliniques ayant porté sur les comprimés AERIUS<sup>®</sup> dans le traitement de la rhinite allergique et de l’UCI, la nature et la fréquence des effets indésirables rapportés étaient comparables à celles observées dans le groupe placebo. Ainsi, la fréquence des effets indésirables rapportés chez les patients traités par les comprimés AERIUS<sup>®</sup> à la dose recommandée de 5 mg/jour était supérieure de 3 % seulement à celle observée chez les sujets ayant reçu le placebo. La fréquence de la somnolence chez les patients traités par les comprimés AERIUS<sup>®</sup> n’a pas été supérieure à celle notée chez les sujets ayant pris un placebo, tandis que celle des céphalées a été de 0,6 % plus élevée. Les réactions défavorables ayant un lien avec le traitement et qui sont survenues à une fréquence de 1 % et plus chez les patients traités au cours des essais cliniques portant sur l’administration des comprimés AERIUS<sup>®</sup> à raison de doses répétées de 5 mg sont présentées dans le **tableau 1**.

 Tableau 1. Réactions défavorables ayant un lien avec le traitement survenues à une fréquence 2 % et plus au cours des essais cliniques portant sur des patients atteints de rhinite allergique ou d’UCI traités par AERIUS<sup>®</sup> à raison de doses répétées de 5 mg

	Nombre (%) de sujets	
	Desloratadine	
	5,0 mg (n = 1 866)	Placebo (n = 1 857)
<b>N<sup>o</sup> de patients (%) ayant subi une réaction défavorable<sup>a</sup></b>	<b>281 (15,1)</b>	<b>232 (12,5)</b>
<b>Troubles du système nerveux autonome</b>	<b>51 (2,7)</b>	<b>36 (1,9)</b>
Sécheresse de la bouche	49 (2,6)	34 (1,8)
Fatigue	33 (1,8)	12 (0,6)
<b>Réactions générales</b>	<b>124 (6,6)</b>	<b>88 (4,7)</b>
Céphalées	84 (4,5)	72 (3,9)
<b>Troubles psychiques</b>	<b>53 (2,8)</b>	<b>48 (2,6)</b>
Somnolence	36 (1,9)	35 (1,9)

a : Nombre de sujets ayant signalé une réaction défavorable à une reprise au moins au cours de l’essai. Certains sujets peuvent avoir rapporté plus d’une réaction défavorable.

b : Ayant un lien de causalité possible ou probable avec le traitement, de l’avis de l’investigateur.

Dans le cadre d’essais cliniques, 115 enfants ont pris du sirop de desloratadine et 116 ont reçu un placebo. On a signalé un cas d’éruptions cutanées et un cas de céphalée qui pourraient avoir été liés à l’emploi de la desloratadine chez les enfants traités par ce médicament, ce qui correspond à 1,7 % des enfants seulement (n = 2). Ces deux effets indésirables se sont produits chez des enfants âgés de 2 à 5 ans (groupe de sujets ayant reçu de la desloratadine à 1,25 mg). On n’a signalé aucun effet indésirable que l’on aurait raisonnablement pu relier au produit chez les enfants âgés de 6 à 11 ans, peu importe qu’ils aient reçu de la desloratadine ou un placebo. Au total, 11 cas d’effets indésirables survenus pendant le traitement (fièvre, céphalées, infection virale, varicelle, éruptions cutanées et infection urinaire) ont été rapportés chez 8 sujets (0,8 %) traités à l’aide de 1,25 mg ou de 2,5 mg de desloratadine. Dans l’ensemble, aucun cas de somnolence, de fatigue, d’excitabilité paradoxale, de parkinisme, d’insomnie ou d’hypotension n’a été signalé.

**Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit**
De très rares cas de réactions d’hypersensibilité, y compris des cas d’anaphylaxie et d’éruptions cutanées, ont été signalés depuis que la desloratadine est commercialisée. On a aussi rapporté, quoique très rarement, des cas de tachycardie, de palpitations, d’élévation des taux d’enzymes hépatiques, d’hépatite et d’augmentation de la bilirubinémie.

#### INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

##### Aperçu

La prise d’alcool avec les comprimés AERIUS<sup>®</sup> n’a pas amplifié les effets néfastes de l’alcool sur les aptitudes psychomotrices.

##### Interactions médicament-médicament

Les essais cliniques visant à rechercher les interactions possibles avec l’azithromycine, l’érythromycine, le kétoconazole, la fluoxétine et la cimétidine n’ont fait ressortir aucune interaction importante entre AERIUS<sup>®</sup> et ces agents.

##### Interactions médicament-aliment

La prise de nourriture ou de jus de pamplemousse n’a eu aucun effet sur le devenir de la desloratadine.

##### Interactions médicament-herbes médicinales

*Les interactions d’AERIUS<sup>®</sup> avec des herbes médicinales n’ont pas été établies.*

**Effets du médicament observés au cours des épreuves de laboratoire**

*Les interactions d’AERIUS<sup>®</sup> avec les analyses de laboratoire n’ont pas été établies.*

##### Effets du médicament sur le style de vie

**Effets sur la capacité de conduire et de faire fonctionner des machines :** aucun.

### POSOLOGIE ET MODE D’ADMINISTRATION

#### Considérations posologiques

En présence d’insuffisance hépatique ou rénale grave, il importe d’employer AERIUS<sup>®</sup> avec prudence.

#### Posologie recommandée et réglage posologique

##### Comprimés

Adultes et adolescents (12 ans et plus) : 1 comprimé AERIUS<sup>®</sup> (desloratadine) dosé à 5 mg par jour sans égard aux repas. Pour administration orale.

##### Sirop

Adultes et adolescents (12 ans et plus) : 10 mL (5 mg) de sirop AERIUS<sup>®</sup> une fois par jour, sans égard aux repas.

Enfants âgés de 6 à 11 ans : 5 mL (2,5 mg) de sirop AERIUS pour enfants<sup>®</sup> une fois par jour, sans égard aux repas.

Enfants âgés de 2 à 5 ans : 2,5 mL (1,25 mg) de sirop AERIUS pour enfants<sup>®</sup> une fois par jour, sans égard aux repas.

Ne pas administrer le sirop AERIUS pour enfants<sup>®</sup> pendant plus de 14 jours aux enfants âgés de 2 à 12 ans, sauf sur les conseils d’un médecin.

#### SURDOSAGE

Dans les cas de surdosage, on peut envisager de prendre les mesures habituelles pour éliminer toute substance active qui n’aurait pas encore été absorbée. Un traitement symptomatique et des soins de soutien sont recommandés. Les comprimés AERIUS<sup>®</sup>, administrés à la dose de 45 mg/jour (soit 9 fois la dose thérapeutique) pendant 10 jours, n’ont pas entraîné d’allongement de l’intervalle QTc, qui ait une signification statistique ou une portée clinique. La variation moyenne de l’intervalle QTc a été de 0,3 ms et de 4,3 ms respectivement pour le placebo et la desloratadine (p = 0,09; limite inférieure de l’intervalle de confiance = -0,6; limite supérieure de l’intervalle de confiance = 8,7). La desloratadine n’est pas éliminée par hémodialyse; on ne sait pas si elle peut être éliminée par dialyse péritonéale.

### MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

#### Mode d’action

La desloratadine est un antihistaminique non sédatif, à longue durée d’action, qui exerce un effet antagoniste sélectif sur les récepteurs H<sub>1</sub> périphériques et dont on a établi les propriétés antiallergiques, antihistaminiques et anti-inflammatoires. La desloratadine n’exacerbe pas l’asthme.

#### Pharmacodynamie

À la suite de sa administration par voie orale, la desloratadine accapare sélectivement les récepteurs H<sub>1</sub> périphériques, sa pénétration dans le système nerveux central étant pratiquement nulle.

**Boule d’œdème et érythème :** La desloratadine à 5 mg s’est révélée significativement plus efficace que le placebo, comme l’a dénoté une réduction des zones d’œdème et d’érythème causés par l’histamine, et ce, à tous les intervalles de mesure (jours 1, 7, 14, 21 et 28). Aucun signe de tachyphylaxie n’a été observé pendant la période d’administration de 28 jours.

**Pharmacodynamie psychomotrice :** Les essais cliniques ont permis d’établir que la fréquence de somnolence était la même, que les sujets aient reçu des comprimés AERIUS<sup>®</sup> (desloratadine) à raison d’une dose de 5 mg ou un placebo. Les résultats aux tests psychomoteurs n’ont mis en évidence aucune différence notable entre les comprimés AERIUS<sup>®</sup> et le placebo, que ceux-ci soient administrés seuls ou avec de l’alcool. L’ingestion concomitante d’alcool et de comprimés AERIUS<sup>®</sup> n’a pas aggravé l’incapacité motrice ni la somnolence imputables à l’alcool. Aucun effet défavorable sur la capacité de conduire ou de faire fonctionner des machines n’a été observé. La prise d’une dose unique d’AERIUS<sup>®</sup> n’a pas eu d’incidence sur les paramètres standards d’exécution du vol, y compris l’exacerbation de la somnolence subjective, ni sur les tâches du personnel navigant.

**Pharmacodynamie cardiovasculaire :** AERIUS<sup>®</sup> n’a exercé aucun effet cardiovasculaire d’importance clinique ou statistique dans le cadre d’un essai clinique mené auprès de 49 volontaires sains auxquels on a administré des doses répétées de ce médicament jusqu’à concurrence de 20 mg par jour pendant 14 jours. Dans une autre étude au cours de laquelle AERIUS<sup>®</sup> a été administré à la dose de 45 mg/jour (soit 9 fois la dose thérapeutique) pendant 10 jours, aucun allongement de l’intervalle QTc n’a été observé (**voir SURDOSAGE**). Des études individuelles ont été réalisées sur les interactions possibles entre la desloratadine, d’une part, et le kétoconazole (n = 24), l’érythromycine (n = 24), l’azithromycine (n = 90), la fluoxétine (n = 54) et la cimétidine (n = 36), d’autre part. L’administration concomitante de kétoconazole et de desloratadine a entraîné une augmentation de la C<sub>max</sub> et de l’ASC de la desloratadine de 29 % et de 21 % respectivement, de même que de celles de son métabolite, la 3-hydroxydesloratadine, de 77 % et de 110 % respectivement. En outre, l’administration

concomitante d’érythromycine et de desloratadine a entraîné une augmentation de la C<sub>max</sub> et de l’ASC de la desloratadine de 24 % et de 14 % respectivement. Ces hausses se sont établies à 43 % et à 40 % respectivement pour la 3-hydroxydesloratadine. La prise concomitante d’azithromycine et de desloratadine a entraîné une augmentation de la C<sub>max</sub> et de l’ASC de la desloratadine de 15 % et de 5 % respectivement. Ces valeurs ont augmenté respectivement de 15 % et de 4 % pour la 3-hydroxydesloratadine. La prise concomitante de fluoxétine et de desloratadine n’a entraîné aucun changement de l’ASC de la desloratadine et a provoqué une augmentation de 15 % de la C<sub>max</sub> de la desloratadine. La C<sub>max</sub> et l’ASC ont augmenté respectivement de 17 % et de 13 % pour la 3-hydroxydesloratadine. La prise concomitante de cimétidine et de desloratadine a entraîné une augmentation de la C<sub>max</sub> et de l’ASC de la desloratadine de 12 % et de 19 % respectivement. Ces valeurs ont diminué respectivement de 11,2 % et de 2,8 % pour la 3-hydroxydesloratadine. Cependant, comme ces hausses de concentration plasmatique n’ont pas été accompagnées d’une diminution de l’innocuité de la desloratadine tout au long de ces essais, on les considère comme dénuées de portée clinique.

#### Par ailleurs, la pharmacodynamie electrocardiographique (ETC) n’a montré aucun changement d’importance clinique.

#### Pharmacocinétique

**Absorption :** On décelait la présence de desloratadine dans le plasma dans les 30 minutes qui suivent son administration. La desloratadine est bien absorbée et atteint sa concentration plasmatique maximale après 3 heures environ; sa demi-vie d’élimination moyenne est voisine de 27 heures. La biodisponibilité de la desloratadine est proportionnelle à la dose pour la plage allant de 5 à 20 mg. L’administration d’une dose de 5 mg de desloratadine ou de 10 mg de loratadine expose à une quantité équivalente (ASC) de desloratadine, de 3-hydroxydesloratadine et du glucuronocouplage de cette dernière.

Un essai croisé ayant porté sur une seule dose de desloratadine a révélé que les comprimés et le sirop sont des préparations bioéquivalentes. Au cours d’essais distincts ayant porté sur une seule dose de desloratadine administrée selon la posologie recommandée, on a constaté que l’ASC et la C<sub>max</sub> de la desloratadine obtenues chez les enfants étaient comparables à celles des adultes qui avaient reçu une dose de 5 mg de desloratadine sous forme de comprimés ou de sirop.

**Distribution :** Aucune donnée disponible.

**Biotransformation :** La desloratadine subit une biotransformation importante. L’étude des voies métaboliques indique que l’hydroxylation de la desloratadine en position 3 suivie de sa glucuronocouplageon constitue la voie métabolique principale de cette biotransformation. L’enzyme responsable de la biotransformation de la desloratadine n’a pas encore été identifiée; par conséquent, on ne peut écartar totalement la possibilité d’interactions médicamenteuses avec d’autres agents. La desloratadine n’inhibe aucune de ces deux enzymes et n’est ni un substrat ni un inhibiteur de la glycoprotéine P.

Des données tirées d’études de pharmacologie clinique ont révélé que certains adultes et enfants de la population générale synthétisent la 3-hydroxydesloratadine plus lentement que la normale. Le phénotype propre à ce polymorphisme génétique a été retrouvé chez 90 des enfants et 440 des adultes ayant participé à ces études. Son incidence était d’environ 8,6 % chez les adultes et de 15,6 % chez les enfants. Tant chez les adultes que chez les enfants ayant participé à cette étude, cette biotransformation lente s’est vue plus souvent chez les sujets de race noire que chez ceux de race blanche. L’exposition à la desloratadine (mesurée par l’ASC) chez les sujets présentant ce phénotype a bien été caractérisée (~4 fois celle des sujets chez lesquels la biotransformation est normale) au cours d’études ayant porté sur des doses uniques et elle est similaire chez les adultes et les enfants ayant reçu des doses variées. Chez les enfants qui sont des métaboliseurs normaux ou lents, l’ASC médiane était de 31,9 ng.h/mL (plage : de 14 à 74 ng.h/mL) et de 116 ng.h/mL (plage : de 72 à 210 ng.h/mL), respectivement. Dans le cas des adultes, elle se situait à 33,5 ng.h/mL (plage : de 8,7 à 99 ng.h/mL) et à 139 ng.h/mL (plage : de 62 à 393 ng.h/mL), respectivement. Chez les adultes considérés comme des métaboliseurs lents, l’exposition à la desloratadine (ASC) suivant l’administration de doses répétées s’est révélée environ 6 fois plus élevée que celle mesurée chez les métaboliseurs normaux. Cette donnée n’a pas été documentée chez les enfants. Le bilan d’innocuité de la desloratadine chez les métaboliseurs lents, adultes ou non, s’est révélé similaire à celui observé dans la population générale. La desloratadine se lie modérément aux protéines plasmatiques, soit dans une proportion de 63 à 67 %. L’accumulation (environ 2 fois plus élevée) de la desloratadine et de la 3-hydroxydesloratadine après 28 jours d’administration de desloratadine à 5 mg concordait avec la demi-vie de la desloratadine et de son métabolite actif ainsi qu’avec le fait qu’elle soit administrée de façon unique/jourienne. Cette accumulation n’a aucune portée clinique. Les caractéristiques pharmacocinétiques de la desloratadine et de la 3-hydroxydesloratadine n’ont pas été modifiées par l’administration du médicament pendant 7 jours consécutifs. On n’a observé aucune accumulation d’importance clinique de la desloratadine à la suite de son administration une fois par jour (à raison d’une dose se situant entre 5 mg et 20 mg) durant 14 jours. La prise d’AERIUS<sup>®</sup> à raison d’une dose unique de 7,5 mg au moment d’un repas (petit-déjeuner à haute teneur en matières grasses et en calories) n’a pas modifié le devenir de la desloratadine. Dans le cadre d’une autre étude, le jus de pamplemousse n’a eu aucun effet sur le devenir de la desloratadine.

**Élimination :** Une étude du bilan massique chez l’humain a permis de récupérer environ 87 % d’une dose de desloratadine marquée au <sup>14</sup>C, répartis également entre l’urine et les feces, sous forme de métabolites.

#### STABILITÉ ET CONSERVATION

##### Température et humidité

**Comprimés :** Conserver à une température située entre 15 et 30 °C, à l’abri de tout excès d’humidité.

**Sirop :** Conserver à une température située entre 15 et 30 °C.

##### Autres

Conserver en lieu sûr, hors de la portée des enfants.

#### DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

#### Aucune.

### PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT