

## MONOGRAPHIE

**CLARITIN® ALLERGIES + SINUS EXTRA FORT**  
Caplets à libération modifiée  
(loratadine à 10 mg/sulfate de pseudoéphédrine à 240 mg)

Antagoniste des récepteurs H<sub>1</sub> de l'histamine/amine sympathomimétique

Bayer Inc.  
2920, boul. Matheson Est  
Mississauga (Ontario)  
L4W 5R6

DATE DE RÉVISION: 3 mai 2019

N° de contrôle : 225242

® MC voir [www.bayer.ca/tm-mc](http://www.bayer.ca/tm-mc)

## Table des matières

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ</b> .....	<b>3</b>
CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE .....	3
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE .....	5
CONTRE-INDICATIONS .....	6
PRÉCAUTIONS .....	6
EFFETS INDÉSIRABLES .....	10
SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE .....	11
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....	13
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES</b> .....	<b>14</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	14
FORMES PHARMACEUTIQUES DISPONIBLES .....	15
PHARMACOLOGIE .....	16
TOXICOLOGIE .....	20
RÉFÉRENCES .....	22
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR</b> .....	<b>24</b>

## MONOGRAPHIE

### NOM DU MÉDICAMENT

CLARITIN<sup>®</sup> ALLERGIES + SINUS EXTRA FORT  
Caplets à libération modifiée

(loratadine à 10 mg/sulfate de pseudoéphédrine à 240 mg)

## PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

### CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE

Antagoniste des récepteurs H<sub>1</sub> de l'histamine/amine sympathomimétique

### MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

La loratadine est un antihistaminique tricyclique à action prolongée qui exerce un effet antagoniste sélectif sur les récepteurs H<sub>1</sub> périphériques. Elle fait rapidement preuve d'activité inhibitrice, en fonction de la dose, sur la réaction papulo-érythémateuse induite par l'histamine chez l'humain. Cette inhibition a un délai d'action court. Son effet se manifeste au bout de deux heures et persiste pendant toute la période d'observation de 24 heures (Roman et al. 1986). La loratadine a été bien tolérée en doses uniques administrées par voie orale allant jusqu'à 160 mg ainsi qu'à des doses quotidiennes multiples de 40 mg pendant une période allant jusqu'à 13 semaines avec une fréquence de sédation et de sécheresse de la bouche qui ne différait pas de celle observée avec le placebo.

La loratadine marquée au carbone 14 (<sup>14</sup>C) est rapidement absorbée, atteignant des concentrations maximales (C<sub>max</sub>) (de 4,7, de 10,8 et de 26,1 ng/mL) 1,5, 1,0 et 1,3 heure après

l'administration d'une dose de 10, de 20 et de 40 mg, respectivement. La demi-vie d'élimination de la loratadine ( $T_{1/2\beta}$ ) varie de 7,8 à 11,0 heures.

La descarboéthoxyloratadine, son principal métabolite actif, atteint des  $C_{\max}$  (de 4,0, de 9,9 et de 16,0 ng/mL) 3,7, 1,5 et 2,0 heures après l'administration d'une dose de 10, de 20 et de 40 mg, respectivement. Sa  $t_{1/2\beta}$  varie de 17 à 24 heures. Les indices d'accumulation, calculés d'après le rapport des  $C_{\max}$  et des aires sous la courbe (ASC), n'ont pas changé après le 5<sup>e</sup> jour, ce qui indique qu'il n'y a eu que peu, voire pas, d'accumulation de la loratadine ou de son métabolite après l'administration de plusieurs doses uniques quotidiennes. Les  $T_{1/2\beta}$  à l'état d'équilibre, pour la loratadine et son métabolite actif, se sont chiffrées respectivement à 14,4 et à 18,7 heures, soit des périodes semblables à celles obtenues après l'administration orale d'une dose unique (Hilbert et al. 1987).

Environ 82 % de la dose de loratadine marquée au  $^{14}\text{C}$  est excrétée dans l'urine (40 %) et les fèces (42 %) en l'espace de 10 jours. Environ 27 % de la dose se trouve éliminée essentiellement sous forme conjuguée dans l'urine au cours des 24 premières heures. Seule une quantité infinitésimale du médicament inchangé se retrouve dans l'urine, et le métabolite actif, la descarboéthoxyloratadine, ne représente que de 0,4 à 0,6 % de la dose de loratadine administrée.

La pseudoéphédrine, l'un des alcaloïdes naturels de l'éphédra et vasoconstricteur administré par voie orale, produit un effet décongestionnant graduel, mais soutenu, ce qui favorise la réduction de la congestion de la muqueuse des voies respiratoires supérieures. La muqueuse des voies respiratoires est décongestionnée grâce à l'action des nerfs sympathiques.

Une étude croisée sur les interactions médicamenteuses a été réalisée pour comparer les clapets à libération modifiée CLARITIN<sup>®</sup> ALLERGIES + SINUS EXTRA FORT à leurs composantes individuelles (loratadine à 10 mg et sulfate de pseudoéphédrine à 240 mg). L'administration concomitante de la loratadine n'a eu aucune incidence sur la biodisponibilité de la

pseudoéphédrine. Dans le même ordre d'idées, l'administration concomitante de la pseudoéphédrine n'a eu aucune incidence sur la pharmacocinétique de la descarboéthoxyloratadine, bien qu'elle ait entraîné une légère augmentation (8 %) de la biodisponibilité de la loratadine :  $C_{\max} = 2,79$  ng/mL lorsque les deux substances sont administrées en association *versus*  $C_{\max} = 2,55$  ng/mL lorsqu'elle est administrée seule. Cette différence n'est pas considérée comme significative sur le plan clinique.

Une autre étude a été effectuée afin d'établir et de comparer les paramètres pharmacocinétiques de la loratadine, de la descarboéthoxyloratadine et de la pseudoéphédrine après l'administration par voie orale de CLARITIN<sup>®</sup> ALLERGIES + SINUS EXTRA FORT une fois par jour et de CLARITIN<sup>®</sup> ALLERGIES + SINUS (loratadine à 5 mg/sulfate de pseudoéphédrine à 120 mg) toutes les 12 heures. Les résultats de cette étude révèlent qu'une fois l'état d'équilibre atteint après l'administration de doses multiples, CLARITIN<sup>®</sup> ALLERGIES + SINUS EXTRA FORT et l'agent de comparaison, CLARITIN<sup>®</sup> ALLERGIES + SINUS, étaient équivalents sur le plan de la biodisponibilité de la loratadine et de la descarboéthoxyloratadine (conformément à l'ASC) et bioéquivalents en ce qui a trait à la pseudoéphédrine.

## **INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE**

Les caplets à libération modifiée CLARITIN<sup>®</sup> ALLERGIES + SINUS EXTRA FORT (loratadine à 10 mg/sulfate de pseudoéphédrine à 240 mg) sont indiqués pour le soulagement rapide et de longue durée des symptômes associés à la rhinite allergique, y compris la congestion nasale, la pression des sinus, la congestion des sinus, les éternuements, l'écoulement postnasal, le larmolement et la rougeur oculaire. On ne doit les utiliser que pendant de courtes périodes, à moins de les prendre sous surveillance médicale.

## **CONTRE-INDICATIONS**

Les caplets à libération modifiée CLARITIN<sup>®</sup> ALLERGIES + SINUS EXTRA FORT (loratadine à 10 mg/sulfate de pseudoéphédrine à 240 mg) sont contre-indiqués chez les patients qui présentent une hypersensibilité ou une idiosyncrasie aux composantes du médicament, notamment le métabolite descarboéthoxyloratadine, aux agents adrénergiques ou à d'autres médicaments à structure chimique apparentée. Ils sont également contre-indiqués pendant un traitement au moyen d'un inhibiteur de la monoamine-oxydase et au cours des 14 jours suivant la fin d'un tel traitement de même que chez les patients atteints de glaucome à angle fermé, de rétention urinaire, d'hypertension artérielle, de coronaropathie grave ou d'hyperthyroïdie.

## **PRÉCAUTIONS**

### Généralités

Les sympathomimétiques doivent être utilisés avec prudence par les patients atteints d'un ulcère gastroduodéal sténosant, d'une obstruction pyloroduodénale, d'une hypertrophie de la prostate, d'une obstruction du col vésical, d'une maladie cardiovasculaire, d'une pression intraoculaire accrue ou de diabète.

Les sympathomimétiques doivent être utilisés avec prudence par les patients qui reçoivent de la digitaline.

Les sympathomimétiques peuvent entraîner une stimulation du système nerveux central (SNC) et des convulsions ou un collapsus cardiovasculaire accompagné d'hypotension.

Les patients atteints d'une insuffisance hépatique grave doivent recevoir une dose initiale plus faible étant donné que la clairance de la loratadine chez ce type de patients peut être diminuée. La dose de départ recommandée de CLARITIN<sup>®</sup> ALLERGIES + SINUS EXTRA FORT est de un caplet tous les deux jours.

Les patients qui ont des antécédents de difficulté à avaler des comprimés ou qui présentent un rétrécissement du tube digestif supérieur ou un péristaltisme œsophagien anormal ne doivent pas utiliser ce produit.

La pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), une forme de réaction cutanée grave, peut se manifester dans certains cas isolés avec les produits contenant de la pseudoéphédrine. Si des signes et des symptômes tels que de petites pustules (généralisées), d'érythème ou de fièvre se manifestent soudainement, les patients doivent cesser de prendre le médicament.

#### Utilisation chez les personnes âgées

Chez les patients âgés de 60 ans ou plus, les sympathomimétiques sont également plus susceptibles d'avoir des effets indésirables, comme la confusion, les hallucinations, les convulsions, la dépression du SNC et la mort. La prudence est donc de mise lors de l'administration d'une préparation à action prolongée à ce groupe de patients.

#### Potentiel de dépendance

Aucune des données dont on dispose n'indique que l'abus ou la dépendance soient associées à la loratadine.

Le sulfate de pseudoéphédrine, comme les autres stimulants du SNC, a fait l'objet d'abus. La prise de doses fortes entraîne souvent de l'euphorie, une diminution de l'appétit et la sensation d'avoir plus d'énergie, de force physique, de capacités mentales et de vigilance. L'anxiété, l'irritabilité et la volubilité ont également été signalées. L'utilisation à long terme entraîne la tolérance. Le cas échéant, l'utilisateur augmente sa dose, ce qui donne ultimement lieu à des cas de toxicité. La dépression peut faire suite au sevrage rapide.

### Utilisation chez les enfants

L'innocuité et l'efficacité des caplets à libération modifiée CLARITIN® ALLERGIES + SINUS EXTRA FORT n'ont pas encore été établies chez les enfants âgés de moins de 12 ans.

### Utilisation en obstétrique

L'innocuité des caplets à libération modifiée CLARITIN® ALLERGIES + SINUS EXTRA FORT pendant la grossesse ou l'allaitement n'a pas été établie; ils ne sont donc pas recommandés chez les femmes enceintes et celles qui allaitent.

### Femmes qui allaitent

La loratadine et son métabolite actif se trouvent excrétés dans le lait des femmes qui allaitent; les concentrations dans le lait sont analogues aux concentrations plasmatiques. En l'espace de 48 heures après l'administration de la dose, seulement 0,029 % de la dose de loratadine se trouve éliminée dans le lait sous forme de loratadine non métabolisée et de descarboéthoxyloratadine, son métabolite actif.

Des cas d'excrétion de pseudoéphédrine dans le lait maternel ont été déclarés. Les caplets à libération modifiée CLARITIN® ALLERGIES + SINUS EXTRA FORT ne sont donc pas recommandés chez les femmes qui allaitent.

### Utilisation à long terme

L'expérience clinique de la prise à long terme de ce médicament étant limitée, son utilisation doit être limitée à trois mois, sauf avis contraire du médecin.

### Interactions médicamenteuses

Des études ayant porté sur les aptitudes psychomotrices n'ont montré aucun effet potentialisateur de la loratadine prise en concomitance avec de l'alcool.



Lorsque des sympathomimétiques sont administrés aux patients qui reçoivent des inhibiteurs de la monoamine-oxydase, des effets hypertenseurs, dont des crises hypertensives, sont possibles. Les effets antihypertenseurs de la méthylidopa, de la mécamylamine, de la réserpine et des alcaloïdes de l'ellébore peuvent être réduits par l'utilisation de sympathomimétiques. Les bêta-bloquants peuvent également interagir avec les sympathomimétiques. L'augmentation de l'activité rythmogène ectopique peut survenir lorsque le sulfate de pseudoéphédrine est utilisé en concomitance avec la digitaline. Les antiacides accélèrent l'absorption du sulfate de pseudoéphédrine, alors que le kaolin ralentit ce processus. La furazolidone, agent antibactérien, est connue pour causer une inhibition de la monoamine oxydase proportionnelle à la dose. Bien qu'aucun cas de crise hypertensive causée par l'administration concomitante de pseudoéphédrine et de furazolidone n'ait été déclaré, ces deux agents ne doivent pas être pris ensemble. La prudence est de mise lors de l'administration de CLARITIN® ALLERGIES + SINUS EXTRA FORT en concomitance avec d'autres amines sympathomimétiques parce que leur effet cumulatif sur l'appareil cardiovasculaire pourrait être nocif pour le patient.

Une augmentation des concentrations plasmatiques de la loratadine a été observée à la suite de l'utilisation concomitante de ce médicament et de kétoconazole, d'érythromycine ou de cimétidine lors d'essais cliniques contrôlés, mais sans entraîner de changement significatif sur le plan clinique (y compris pour ce qui est des données électrocardiographiques). La prudence est de rigueur si la loratadine est administrée en concomitance avec d'autres médicaments connus pour leur effet inhibiteur sur le métabolisme hépatique, jusqu'à ce que des études plus approfondies sur les interactions médicamenteuses soient achevées.

#### Interactions entre le médicament et les épreuves de laboratoire :

L'administration de loratadine doit être interrompue environ 48 heures avant d'effectuer des épreuves de sensibilité cutanée, puisque les antihistaminiques peuvent inhiber les réactions positives à ces épreuves ou en diminuer l'intensité.

## EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables signalés dans le cadre de l'étude sur les caplets à libération modifiée CLARITIN<sup>®</sup> ALLERGIES + SINUS EXTRA FORT (loratadine à 10 mg/sulfate de pseudoéphédrine à 240 mg) administrés une fois par jour étaient semblables à ceux qui avaient été observés au cours du traitement aux comprimés CLARITIN<sup>®</sup> ALLERGIES + SINUS (loratadine à 5 mg/sulfate de pseudoéphédrine à 120 mg) administrés deux fois par jour. Aucun effet indésirable inhabituel ou inattendu n'a été déclaré.

Dans le cadre des études cliniques réalisées, les événements indésirables les plus couramment déclarés qui étaient associés aux caplets à libération modifiée CLARITIN<sup>®</sup> ALLERGIES + SINUS EXTRA FORT étaient la céphalée, la sécheresse de la bouche, l'insomnie et la somnolence.

**Tableau 1**

Nombre (%) de patients qui ont déclaré, dans le cadre des études cliniques, des effets indésirables (probablement ou possiblement associés au traitement) à une fréquence de  $\geq 5\%$  au cours du traitement au moyen des caplets à libération modifiée CLARITIN<sup>®</sup> ALLERGIES + SINUS EXTRA FORT, de la loratadine, du sulfate de pseudoéphédrine ou du placebo.

<b>Effets indésirables</b>	<b><u>CLARITIN<sup>®</sup> ALLERGIES + SINUS EXTRA FORT</u></b>	<b><u>Loratadine</u></b>	<b><u>Sulfate de pseudoéphédrine</u></b>	<b><u>Placebo</u></b>
	(n = 583)	(n = 217)	(n = 220)	(n = 370)
<b>Sécheresse de la bouche</b>	55 (9)	7 (3)	16 (7)	11 (3)
<b>Céphalées</b>	53 (9)	21 (10)	21 (10)	39 (11)
<b>Insomnie</b>	38 (7)	2 (1)	17 (8)	4 (1)
<b>Somnolence</b>	47 (8)	9 (4)	9 (4)	14 (4)

Les événements rarement déclarés, qui sont présentés en ordre décroissant de fréquence, comprennent les étourdissements, la fatigue, l'anorexie, la nervosité, les nausées, l'épistaxis, la rhinite, les troubles de la glande lacrymale, l'asthénie, l'hyperkinésie, la constipation, la dyspepsie, les palpitations, la tachycardie, la soif, l'agitation, l'irritabilité, la toux, la dyspnée, l'irritation nasale et la pharyngite.

Sauf les céphalées, qui étaient parfois intenses, la plupart des événements indésirables associés aux caplets à libération modifiée CLARITIN® ALLERGIES + SINUS EXTRA FORT étaient d'intensité légère à modérée.

Durant la mise en marché de la loratadine, de rares cas d'alopécie, d'anaphylaxie (incluant l'œdème de Quincke), d'anomalies de la fonction hépatique, d'étourdissements, de palpitations et de tachycardie ont été signalés.

Les événements indésirables très rares comprennent des convulsions et des crises d'épilepsie, qui ont été signalées après la mise en marché de la loratadine.

De rares cas d'obstruction mécanique du tractus gastro-intestinal supérieur ont été déclarés après la mise en marché du produit chez des patients qui prenaient le comprimé original rond de CLARITIN® ALLERGIES + SINUS EXTRA FORT. Dans bon nombre de ces cas, les patients avaient des antécédents de difficulté à avaler des comprimés ou présentaient un rétrécissement du tube digestif supérieur ou un péristaltisme œsophagien anormal connu.

## **SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE**

Advenant un surdosage, un traitement symptomatique et des soins de soutien devraient être administrés immédiatement. L'arrêt du traitement, le lavage d'estomac et le soutien des fonctions vitales sont conseillés.

## Manifestations

Des cas de somnolence, de tachycardie et de céphalées ont été signalés chez des patients ayant pris une dose excessive de loratadine.

Les symptômes associés au surdosage de sympathomimétiques peuvent varier de la dépression du SNC (sédation, apnée, réduction de l'acuité mentale, cyanose, coma, collapsus cardiovasculaire) à la stimulation (insomnie, hallucinations, tremblements ou convulsions) et même être fatals. Les autres signes et symptômes comprennent l'euphorie, l'agitation, la tachycardie, les palpitations, la soif, la transpiration, les nausées, les étourdissements, l'acouphène, l'ataxie, la vision trouble et l'hypertension ou l'hypotension artérielles. La stimulation est particulièrement probable chez les enfants, tout comme les signes et les symptômes semblables à ceux des effets de l'atrophine (sécheresse de la bouche, pupilles fixes et dilatées, bouffées de chaleur, hyperthermie et symptômes gastro-intestinaux).

Les doses fortes de sympathomimétiques peuvent donner lieu à des faiblesses, à des céphalées, à des nausées, à des vomissements, à une transpiration, à de la soif, à une tachycardie, à une douleur précordiale, à des palpitations, à des difficultés de miction, à une faiblesse et une sensibilité musculaires, à de l'anxiété, à de l'agitation et à de l'insomnie. De nombreux patients peuvent présenter une psychose toxique accompagnée de délire et d'hallucinations. Certains peuvent présenter une arythmie cardiaque, un collapsus cardiovasculaire, des convulsions, un coma et une insuffisance respiratoire.

## Traitement

L'adsorption du médicament dans l'estomac peut être tentée par l'administration d'une suspension aqueuse de charbon activé. Le lavage d'estomac doit être envisagé. Une solution saline physiologique est la solution à privilégier pour le lavage d'estomac, en particulier chez les enfants. Chez les adultes, l'eau du robinet peut être utilisée; toutefois, la plus grande quantité possible de liquide administré doit être retirée avant la prochaine instillation. Les purgatifs salins

attirent l'eau par osmose dans l'intestin et peuvent donc se révéler utiles pour diluer rapidement le contenu intestinal. La loratadine n'est pas éliminée par hémodialyse et on ignore si elle peut être éliminée par dialyse péritonéale. Une fois le traitement d'urgence appliqué, le patient doit demeurer sous surveillance médicale.

Le traitement des signes et des symptômes du surdosage est symptomatique et vise à soutenir les fonctions vitales. Les stimulants (agents analeptiques) ne doivent pas être utilisés. Les vasopresseurs peuvent être utilisés pour traiter l'hypotension. Les barbituriques à action brève, le diazépam ou le paraldéhyde peuvent être administrés pour maîtriser les crises d'épilepsie. Pour traiter l'hyperpyrexie, surtout chez les enfants, il faut parfois une toilette à l'éponge imbibée d'eau tiède ou une couverture hypothermique. L'apnée est traitée à l'aide de la ventilation mécanique.

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

Adultes et enfants âgés de 12 ans et plus :

Un caplet à libération modifiée CLARITIN<sup>®</sup> ALLERGIES + SINUS EXTRA FORT (loratadine à 10 mg/sulfate de pseudoéphédrine à 240 mg) par jour pris en entier avec un verre d'eau, idéalement au réveil. CLARITIN<sup>®</sup> ALLERGIES + SINUS EXTRA FORT peut être administré sans égard aux heures des repas.

Les patients qui ont des antécédents de difficulté à avaler des comprimés ou qui présentent un rétrécissement du tube digestif supérieur ou un péristaltisme œsophagien anormal ne doivent pas utiliser ce produit (voir PRÉCAUTIONS et EFFETS INDÉSIRABLES).

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

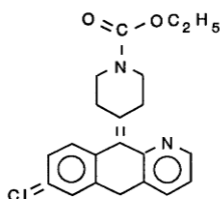
### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

Dénomination commune : loratadine (DCI, USAN)

Nom chimique : éthylester d'acide 4-(8-chloro-5,6-dihydro-11H-benzo-[5,6]-cyclohepta-[1,2b]-pyridin-11-ylidène)-1-pipéridinecarboxylique.

Formule développée :



Formule moléculaire :  $C_{22}H_{23}ClN_2O_2$

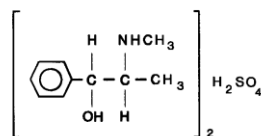
Masse moléculaire : 382,89

Apparence : poudre blanche à blanc cassé qui fond entre 131 et 137 °C.

Dénomination commune : sulfate de pseudoéphédrine (USP)

Nom chimique : (1S, 2S)-2-Méthylamino-1-phénylpropane-1-ol sulfate (alpha)-alpha-[(1S)-1-(Méthylamino)éthyl]sulfate de benzèneméthanol

Formule développée :



Formule moléculaire :  $(C_{10}H_{15}NO)_2.H_2SO_4$

Masse moléculaire : 428,54

Apparence : cristaux ou poudre blancs à blanc cassé

### Composition

Les caplets CLARITIN® ALLERGIES + SINUS EXTRA FORT sont des caplets à libération modifiée. Chaque caplet CLARITIN® ALLERGIES + SINUS EXTRA FORT contient 10 mg de loratadine dans son enrobage et 240 mg de sulfate de pseudoéphédrine dans son noyau à libération modifiée. La loratadine est immédiatement libérée, alors que le sulfate de pseudoéphédrine est libéré lentement du noyau, ce qui permet l'administration unique quotidienne.

Les ingrédients non médicinaux de l'enrobage des caplets à libération modifiée CLARITIN® ALLERGIES + SINUS EXTRA FORT comprennent les suivants : hydroxypropylméthyl cellulose 2910, polyéthylène glycol 3350, polyéthylène glycol 400, saccharose, cire de carnauba et Opaspray White\*. Les ingrédients non médicinaux du noyau des caplets à libération modifiée CLARITIN® ALLERGIES + SINUS EXTRA FORT comprennent les suivants : hydroxypropylméthyl cellulose 2208, phosphate dicalcique dihydraté, éthylcellulose, povidone, dioxyde de silicium et stéarate de magnésium.

\* Contient du dioxyde de titane et de l'hydroxypropylméthyl cellulose.

### Conservation

Conserver entre 15 et 30 °C. Protéger de tout excès d'humidité.

## **FORMES PHARMACEUTIQUES DISPONIBLES**

Description : caplet blanc, oval, biconvexe et enrobé.

Conditionnement : plaquettes alvéolées contenant 15 caplets.

## PHARMACOLOGIE

### Propriétés pharmacologiques chez l'humain

#### Pharmacocinétique

Une étude à répartition aléatoire ouverte, à cinq permutations et portant sur une seule dose a été réalisée pour évaluer la biodisponibilité de la loratadine et de la desloratadine suivant l'administration de cinq préparations CLARITIN®.

Cette étude a révélé que la C<sub>max</sub> et l'ASC moyennes de la loratadine et de la desloratadine étaient bioéquivalentes entre le comprimé à libération immédiate CLARITIN® à 10 mg et le caplet à libération modifiée CLARITIN® ALLERGIES + SINUS EXTRA FORT.

Tableau 2

Moyenne arithmétique des paramètres pharmacocinétiques de la loratadine et de son métabolite principal, la desloratadine, pour le comprimé à libération immédiate CLARITIN® à 10 mg et le caplet à libération modifiée CLARITIN® ALLERGIES + SINUS EXTRA FORT.

	<b>Comprimé à libération immédiate CLARITIN® à 10 mg</b>	<b>Caplet à libération modifiée CLARITIN® ALLERGIES + SINUS EXTRA FORT</b>
<b>Loratadine</b>		
C <sub>max</sub> (ng/mL)	3,12	3,68
ASC (ng h/mL)	8,76	9,34
T <sub>max</sub> (h)	1,52	1,23
<b>Desloratadine</b>		
C <sub>max</sub> (ng/mL)	3,40	3,54
ASC (ng h/mL)	48,6	50,3
T <sub>max</sub> (h)	2,06	1,79

Une étude portant sur de multiples doses a été menée pour déterminer la bioéquivalence à l'état d'équilibre des caplets à libération modifiée CLARITIN® ALLERGIES + SINUS EXTRA



FORT administrés une fois par jour comparativement à celle d'un traitement classique de référence consistant en un comprimé de loratadine à 10 mg administré une fois par jour et un comprimé de sulfate de pseudoéphédrine à 120 mg (CLARITIN® ALLERGIES + SINUS) administré deux fois par jour.

Les résultats de l'étude ont révélé que CLARITIN® ALLERGIES + SINUS EXTRA FORT à libération modifiée et le traitement classique de référence étaient équivalents en ce qui a trait à la biodisponibilité de la pseudoéphédrine, même si le traitement de comparaison était une préparation de sulfate de pseudoéphédrine à libération retardée destinée à être administrée deux fois par jour. Les caplets à libération modifiée CLARITIN® ALLERGIES + SINUS EXTRA FORT et le traitement classique de référence ont été associés à des concentrations plasmatiques moyennes semblables de loratadine, mais aucune conclusion statistique concernant la bioéquivalence n'a pu être tirée en raison de la faiblesse des concentrations plasmatiques du médicament et de la grande variabilité entre les sujets.

Une étude portant sur une seule dose a été menée pour évaluer et comparer l'effet de la nourriture sur la biodisponibilité orale de la pseudoéphédrine administrée sous forme de caplet à libération modifiée CLARITIN® ALLERGIES + SINUS EXTRA FORT ou de comprimé de sulfate de pseudoéphédrine à libération soutenue. La prise de nourriture n'a pas eu un effet significatif sur la biodisponibilité de la pseudoéphédrine des caplets à libération modifiée CLARITIN® ALLERGIES + SINUS EXTRA FORT et des comprimés de pseudoéphédrine à libération soutenue.

Comparativement à lorsqu'elle était administrée à jeun, la pseudoéphédrine des caplets à libération modifiée CLARITIN® ALLERGIES + SINUS EXTRA FORT a été associée à une  $C_{\max}$  22 % supérieure et celle des comprimés de sulfate de pseudoéphédrine à libération soutenue a été associée à une  $C_{\max}$  25 % supérieure quand elle a été administrée avec un repas à forte teneur en matières grasses :  $C_{\max} = 304,5$  ng/mL lorsque la pseudoéphédrine a été administrée

après un jeûne de 10 heures,  $C_{\max} = 382,5$  ng/mL lorsque la pseudoéphédrine a été administrée avec un déjeuner et  $C_{\max} = 376,6$  ng/mL lorsque la pseudoéphédrine + la loratadine ont été administrées avec un déjeuner. Par contre, cette différence n'est pas considérée comme pertinente sur le plan clinique.

Une deuxième étude sur l'effet de la nourriture sur le traitement a été menée à l'aide des caplets à libération modifiée CLARITIN® ALLERGIES + SINUS EXTRA FORT. Dans le cadre de cette étude, la prise d'un déjeuner normalisé à forte teneur en calories et en matières grasses a augmenté de façon significative la  $C_{\max}$  et l'ASC moyennes de la loratadine de 53 % et de 76 %, respectivement, comparativement à l'administration de CLARITIN® ALLERGIES + SINUS EXTRA FORT à jeun ( $p < 0,05$ ). Comparativement à la loratadine, la descarboéthoxyloratadine a été associée à une augmentation très légère et non significative des valeurs de  $C_{\max}$  et d'ASC lorsque CLARITIN® ALLERGIES + SINUS EXTRA FORT a été administré avec de la nourriture. La prise concomitante de nourriture a légèrement (7 %), mais significativement ( $p < 0,05$ ) augmenté les concentrations plasmatiques maximales moyennes de pseudoéphédrine sans avoir d'effet significatif sur le temps nécessaire à l'absorption de celle-ci ni sur la quantité absorbée.

Compte tenu de l'importance des variations et compte tenu du profil pharmacodynamique et de l'innocuité de la pseudoéphédrine et de la loratadine, l'augmentation possible des concentrations plasmatiques de ces composés lorsque CLARITIN® ALLERGIES + SINUS EXTRA FORT est administré avec de la nourriture ne devrait pas être importante sur le plan clinique.

Une étude portant sur une seule dose a été menée pour déterminer les caractéristiques du profil pharmacocinétique de la pseudoéphédrine suivant l'administration orale de trois comprimés de loratadine/sulfate de pseudoéphédrine spécialement conçus ayant un profil de libération différent *in vitro* et celle du caplet à libération modifiée CLARITIN® ALLERGIES + SINUS EXTRA FORT standard. Les profils de libération *in vitro* ont été caractérisés par des comprimés de

loratadine/sulfate de pseudoéphédrine à dissolution « très rapide », « rapide » ou « lente ». Une corrélation positive a été observée entre la vitesse de dissolution *in vitro* et la biodisponibilité *in vivo* de la pseudoéphédrine pour diverses préparations de loratadine/sulfate de pseudoéphédrine.

### **Études cliniques :**

L'efficacité de CLARITIN<sup>®</sup> ALLERGIES + SINUS EXTRA FORT administré une fois par jour a été étayée par la supériorité systématique du médicament par rapport au placebo pour ce qui est de réduire les symptômes de la rhinite allergique saisonnière. Les scores des symptômes totaux, des symptômes nasaux totaux, des symptômes non nasaux totaux, des symptômes de rhinorrhée et des symptômes de congestion nasale étaient significativement réduits ( $p < 0,05$ ) chez les patients traités par les caplets à libération modifiée CLARITIN<sup>®</sup> ALLERGIES + SINUS EXTRA FORT, comparativement aux patients qui avaient reçu le placebo. Les caplets à libération modifiée CLARITIN<sup>®</sup> ALLERGIES + SINUS EXTRA FORT ont entraîné une amélioration des scores de symptôme systématiquement plus importante, sur le plan du nombre, comparativement à l'administration de ses composantes individuelles, soit la loratadine et la pseudoéphédrine, en monothérapie.

La comparabilité des caplets à libération modifiée CLARITIN<sup>®</sup> ALLERGIES + SINUS EXTRA FORT et de CLARITIN<sup>®</sup> ALLERGIES + SINUS a été démontrée dans le cadre de deux études.

Dans une de ces études, CLARITIN<sup>®</sup> ALLERGIES + SINUS EXTRA FORT et CLARITIN<sup>®</sup> ALLERGIES + SINUS se sont généralement révélés comparables pour ce qui est d'améliorer les scores de symptômes nasaux totaux, de symptômes non nasaux totaux et de symptômes totaux. CLARITIN<sup>®</sup> ALLERGIES + SINUS EXTRA FORT et CLARITIN<sup>®</sup> ALLERGIES + SINUS étaient significativement plus efficaces que le placebo pour réduire les scores composites au jour 4 et au moment prédéterminé de l'évaluation ( $p < 0,05$ ).

Dans l'autre étude, aucune variation n'a été observée entre l'amélioration des scores de symptômes composites associés à CLARITIN® ALLERGIES + SINUS EXTRA FORT et à CLARITIN® ALLERGIES + SINUS aux moments prédéterminés. Les résultats des évaluations des chercheurs sur la réponse thérapeutique étaient conformes aux résultats des évaluations des scores de symptômes.

## **TOXICOLOGIE**

### Données précliniques – Toxicité :

Loratadine/sulfate de pseudoéphédrine : Au cours d'études portant sur de très fortes doses uniques, la toxicité des comprimés de loratadine/sulfate de pseudoéphédrine s'est révélée être faible. On estime que les valeurs de DL<sub>50</sub> des fortes doses administrées par voie orale se situent à environ 600 mg/kg chez la souris et à environ 2 000 mg/kg chez le rat. Les singes cynomolgus ont toléré des doses uniques pouvant atteindre 240 mg/kg. Les comprimés de loratadine/sulfate de pseudoéphédrine n'étaient pas plus toxiques que leurs composantes individuelles. De plus, les effets observés étaient généralement liés à la composante pseudoéphédrine.

Des comprimés de loratadine/sulfate de pseudoéphédrine ont été administrés par voie orale pendant 3 mois à des rats et des singes. Les comprimés de loratadine/sulfate de pseudoéphédrine ont été bien tolérés chez les rats à des doses pouvant atteindre 200 mg/kg/jour, ce qui est 40 fois la dose clinique maximale recommandée. Chez les singes, des doses quotidiennes pouvant atteindre 50 mg/kg/jour ont également été bien tolérées. Des cas de toxicité grave ont été observés chez les singes à la dose de 125 mg/kg/jour. Cette toxicité a été attribuée aux effets de la composante pseudoéphédrine.

### Loratadine

Au cours d'études portant sur de très fortes doses uniques, la toxicité de la loratadine s'est révélée être faible. La loratadine est généralement bien tolérée chez les rats et les singes traités pendant des périodes dont la durée peut atteindre deux ans. Dans le cadre de ces études, les rats

ont reçu des doses orales de loratadine de 2 à 240 mg/kg/jour, alors que les singes ont reçu des doses de 0,4 à 90 mg/kg/jour.

#### Sulfate de pseudoéphédrine

Cet agent sympathomimétique est connu pour être moins toxique et pour provoquer moins d'effets indésirables que les isomères de l'éphédrine tout en étant aussi puissant que l'éphédrine comme bronchodilatateur et décongestionnant nasal.

#### Tératogénicité, mutagénicité et carcinogénicité

Les comprimés de loratadine/sulfate de pseudoéphédrine ne se sont pas révélés tératogènes lorsqu'ils ont été administrés par voie orale à des rats et à des lapins pendant la période d'organogenèse. Chez les rats, l'administration de doses pouvant atteindre 150 mg/kg/jour (30 fois la dose clinique recommandée) n'a eu aucune incidence sur le déroulement de la grossesse et la viabilité de l'embryon ou du fœtus.

Les comprimés de loratadine/sulfate de pseudoéphédrine n'ont pas eu d'effet direct sur la viabilité des embryons ou des fœtus ni sur le développement de la progéniture des lapins à des doses pouvant atteindre 120 mg/kg/jour.

Les études de carcinogénicité, de mutagénicité et de tératologie ont révélé que la loratadine n'est pas carcinogène, mutagène ou tératogène.

Le sulfate de pseudoéphédrine n'est pas non plus considéré comme carcinogène, mutagène ou tératogène. Par conséquent, les comprimés de loratadine/sulfate de pseudoéphédrine ne sont pas plus toxiques que la loratadine et le sulfate de pseudoéphédrine administrés en monothérapie.

## RÉFÉRENCES

1. Barnett A., L. C. Iorio, W. Kreutner, S. Tozzi, H. S. Ahn et A. Gulbenkian. « Evaluation of the CNS properties of SCH 29851, a potential non-sedating antihistamine », *Agents and Actions*, vol. 14, 1984, p. 590-597.
2. Dockhorn, R. J., A. Bergner, J. T. Connell, C. J. Falliers, S. V. Grabiec, J. M. Weiler et M. K. Shellenberger. « Safety and efficacy of loratadine (SCH 29851): A New Non-Sedating Antihistamine in Seasonal Allergic Rhinitis », *Annals of Allergy*, vol. 58, 1987, p. 407-411.
3. Dockhorn, R. J., M. K. Shellenberger, R. Hassanién et L. Trachelman. « Efficacy of SCH 434 (loratadine plus pseudoéphédrine) versus components and placebo in seasonal allergic rhinitis », *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, vol. 81, 1988, p. 178.
4. Ercoli, N., R. J. Schachter, W. C. Hueper et M. N. Lewis. « The toxicologic and antihistaminic properties of N,N'-dimethyl-N'-phenyl-N'-(2-thienylmethyl) ethylenediamine hydrochloride (diatrim) », *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, vol. 93, 1948, p. 210-222.
5. J. Grossman, E. C. Schenkel, E. Bronsky, I. Linzmayer, J. Selner, B. Q. Lanier et B. A. Moss. « Double-blind control study of loratadine 5 mg plus pseudoéphédrine 120 mg (SCH 434) in seasonal allergic rhinitis », *Annals of Allergy*, vol. 58, 1987, p. 280.
6. Hassan, A. B., M. M. Ayoub, R. E. M. Doghaim, H. I. Youssef et M. A. Eid. « Studies on the effect of some antihistamines on the reproductive organs of male rats », *Veterinary Medical Journal*, vol. 31, n° 2, 1983, p. 227-286.
7. Hébert, J., P.-M. Bédard, J. Del Carpio, M. Drouin, A. Gutkowski, L. G. Kabbash, M. M. Nedilski, M. Prévost, J. I. Schulz, Y. Turenne et W. H. Yang. « Loratadine and pseudoephedrine sulfate: A double-blind, placebo-controlled comparison of a combination tablet (SCH 434) and its individual components in seasonal allergic rhinitis », *American Journal of Rhinology*, vol. 2, n° 2, 1988, p. 71-75.
8. Hilbert, J., E. Radwanski, R. Weglein, V. Luc, G. Perentesis, S. Symchowicz, N. Zampaglione. « Pharmacokinetics and Dose Proportionality of Loratadine », *Journal of Clinical Pharmacology*, vol. 27, 1987, p. 694-698.
9. Horak, F., G. Bruttman, P. Pedrali, B. Weeke, D. Frolung, H. H. Wolff et E. Christophers. « A multicentric study of loratadine, terfenadine and placebo in patients with seasonal allergic rhinitis », *Arzneim-Forsch/Drug Research*, n° 38, 1988, p. 124-128.

10. Kreutner, W., R. W. Chapman, A. Gulbenkian et M. I. Siegel. « Antiallergic activity of loratadine, a non-sedating antihistamine », *Allergy*, vol. 42, 1987, p. 57-63.
11. Roman, I. J., N. Kassem, R. P. Gural et J. Herron. « Suppression of histamine-induced wheal response by loratadine (SCH 29851) over 28 days in man », *Annals of Allergy*, vol. 57, 1986, p. 253-256.
12. Roth, T., T. Roehrs, G. Koshorek, J. Sicklesteel et F. Zorick. « Sedative effects of antihistamines », *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, vol. 80, 1987, p. 94-98.

### PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

#### CLARITIN® ALLERGIES + SINUS EXTRA FORT

(caplets à libération modifiée de loratadine à 10 mg/sulfate de pseudoéphédrine à 240 mg)

*Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la monographie publiée par suite de l'homologation de CLARITIN® ALLERGIES + SINUS EXTRA FORT pour la vente au Canada, et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de CLARITIN® ALLERGIES + SINUS EXTRA FORT. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.*

#### AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

##### Emploi du médicament

CLARITIN® ALLERGIES + SINUS EXTRA FORT procure :

- un soulagement rapide et de longue durée des symptômes d'allergies (rhinite allergique) aux allergènes intérieurs (acariens de la poussière, phanères d'animaux, moisissures) et aux allergènes extérieurs (pollen, arbres, graminées, herbe à poux), y compris les démangeaisons des yeux, les yeux rouges ou qui brûlent et le larmolement, les éternuements, l'écoulement nasal, les démangeaisons du nez, l'écoulement postnasal, la congestion nasale et la pression ou la congestion des sinus.

##### Effets du médicament

CLARITIN® ALLERGIES + SINUS EXTRA FORT est un antihistaminique + un décongestionnant à action rapide et prolongée.

- Il contient un antihistaminique (loratadine) qui bloque l'action de l'histamine et soulage les symptômes d'allergies. L'exposition aux allergènes intérieurs ou extérieurs provoque la libération d'histamine par le corps. L'histamine cause des symptômes d'allergie, comme les démangeaisons des yeux, les yeux rouges ou qui brûlent et le larmolement, les éternuements, l'écoulement nasal, les démangeaisons du nez et l'écoulement postnasal.
- Il contient un décongestionnant (sulfate de pseudoéphédrine) qui soulage la congestion nasale, la pression des sinus et la congestion des sinus causées par les allergies en provoquant la constriction des

vaisseaux sanguins dans les parois intérieures du nez et des sinus.

Une dose de CLARITIN® ALLERGIES + SINUS EXTRA FORT procure 24 heures de soulagement des symptômes d'allergies.

##### Circonstances dans lesquelles il est déconseillé d'utiliser ce médicament

CLARITIN® ALLERGIES + SINUS EXTRA FORT ne doit pas être utilisé dans les cas suivants :

- si vous êtes allergique à la loratadine, à la desloratadine, à la pseudoéphédrine ou à l'un des ingrédients de ce produit (voir Ingrédients non médicinaux importants);
- si vous prenez un inhibiteur de la monoamine-oxydase (IMAO) (médicaments pour le traitement de la dépression ou de la maladie de Parkinson) ou pendant les 2 semaines suivant l'arrêt de la prise d'un IMAO;
- si vous êtes atteints de glaucome à angle fermé (augmentation de la pression dans l'œil);
- si vous avez de la difficulté à uriner en raison en raison d'une hypertrophie de la prostate;
- si votre tension artérielle est élevée;
- si vous êtes atteint(e) d'hyperthyroïdie (hyperactivité de la glande thyroïde);
- si vous êtes atteint(e) d'une maladie cardiaque.

##### Ingrédients médicinaux

- Loratadine
- Sulfate de pseudoéphédrine

##### Ingrédients non médicinaux importants

CLARITIN® ALLERGIES + SINUS EXTRA FORT (en ordre alphabétique) : cire de carnauba, dioxyde de silicium, dioxyde de titane, éthylcellulose, hydroxypropyl cellulose, hydroxypropylméthyl cellulose, phosphate dicalcique dihydraté, polyéthylène glycol, povidone, stéarate de magnésium et saccharose.

##### Présentation

Caplets à libération modifiée : 10 mg de loratadine/240 mg de sulfate de pseudoéphédrine.

#### MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

AVANT de prendre CLARITIN® ALLERGIES + SINUS EXTRA FORT, consultez votre médecin ou votre pharmacien si:

- vous êtes enceinte ou vous allaitez;
- vous êtes une personne âgée;



- vous prenez d'autres médicaments;
- vous avez une maladie du foie ou du rein, car il faudrait peut-être ajuster la dose;
- vous êtes diabétique;
- vous avez de la difficulté à avaler des caplets;
- vous avez des problèmes d'estomac.

Cessez toute utilisation et consultez un médecin si :

- vos symptômes ne sont pas soulagés dans les 7 jours suivant le début de votre traitement ou s'ils s'accompagnent d'ampoules, de rougeur, d'éruption cutanée ou d'une fièvre;
- vous éprouvez de la nervosité, vous présentez des étourdissements ou vous n'arrivez pas à dormir.

Cessez de prendre CLARITIN® ALLERGIES + SINUS EXTRA FORT 48 heures avant de subir des tests d'allergies sur la peau (épreuves de sensibilité).

### INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Médicaments qui peuvent interagir avec CLARITIN® ALLERGIES + SINUS EXTRA FORT : inhibiteurs de la monoamine-oxydase, méthyldopa, mécamylamine, réserpine et alcaloïdes de l'ellébore, bêta-bloquants, digitaline, antiacides, kaolin, furazolidone, kétoconazole, érythromycine, cimétidine et autres agents sympathomimétiques. Si vous prenez l'un de ces médicaments, il est important de consulter votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre CLARITIN® ALLERGIES + SINUS EXTRA FORT.

### UTILISATION CONVENABLE DU MÉDICAMENT

#### Dose habituelle

**Adultes et enfants (12 ans et plus)** : un caplet par jour.

- Ne pas écraser, briser ou croquer le comprimé. Avaler en entier avec de l'eau.
- Peut être pris avec ou sans nourriture.
- Traitement d'une durée limitée de 3 mois, sauf avis contraire du médecin.

#### Surdosage

En cas de surdosage, communiquez le plus rapidement possible avec le centre antipoison de votre région, votre médecin ou votre pharmacien, même en l'absence de symptômes.

#### Dose oubliée

Si vous oubliez de prendre votre dose à l'heure habituelle, ne vous inquiétez pas; prenez-la dès que vous aurez constaté votre oubli. Ne prenez pas plus d'une dose par période de 24 heures.

### EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

En plus de ses effets bénéfiques, CLARITIN® ALLERGIES + SINUS EXTRA FORT peut avoir des effets indésirables.

Les effets secondaires possibles comprennent les étourdissements, la sécheresse de la bouche, la fatigue, les maux de tête, l'insomnie, la nervosité, les nausées, les maux d'estomac et la somnolence. Dépasser la dose recommandée pourrait causer de la sédation. Si ces effets ne se dissipent pas ou s'ils s'aggravent, arrêtez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien.

### EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme/effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
		Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
Rare	Réaction allergique (éruption cutanée, enflure, difficulté à respirer)			√
	Battements de cœur rapides ou palpitations			√
	Mauvais fonctionnement du foie			√
Très rare	Convulsions ou crises d'épilepsie			√

*Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. En cas d'effet imprévu pendant que vous prenez CLARITIN® ALLERGIES + SINUS EXTRA FORT, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.*

**CONSERVATION DU MÉDICAMENT**

Conserver entre 15 et 30 °C. Protéger de l'humidité excessive.

**Conserver ce produit et tout autre médicament en lieu sûr, hors de la portée des enfants.**

**Déclaration des effets secondaires**

Vous pouvez signaler à Santé Canada tout effet indésirable associé à l'utilisation d'un produit de santé...

- en consultant la page du site Web sur la déclaration des effets indésirables (<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/report-declaration/index-fra.php>) pour savoir comment déclarer un effet indésirable en ligne, par courrier ou par télécopieur, ou
- en composant sans frais le 1-866-234-2345.

*REMARQUE : Si vous avez besoin de renseignements sur la prise en charge d'un effet secondaire, communiquez avec votre médecin.*

**POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS**

Vous pouvez vous procurer ce document et la monographie complète, rédigée pour les professionnels de la santé, sur le site [www.bayer.ca](http://www.bayer.ca).

Ce dépliant a été préparé par Bayer Inc., Mississauga (Ontario) L4W 5R6

Dernière révision : 3 mai 2019

® MC voir [www.bayer.ca/tm-mc](http://www.bayer.ca/tm-mc)