

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Prpms-CETIRIZINE
Comprimés de chlorhydrate de cétirizine, USP
20 mg

Antagoniste des récepteurs de l'histamine H₁

PHARMASCIENCE INC.
6111 Avenue Royalmount, Suite 100
Montréal, Québec
H4P 2T4

Date de révision :
13 juillet 2020

www.pharmascience.com

Numéro de contrôle : 240820

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	5
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	8
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	9
SURDOSAGE.....	10
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	10
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	12
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	12
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	14
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	14
ESSAIS CLINIQUES	15
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	18
TOXICOLOGIE	22
RÉFÉRENCES	32
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	34

Pr_{pms}-CETIRIZINE
Comprimés de chlorhydrate de cétirizine, USP

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Tous les ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés par prescription à 20 mg	Amidon de maïs, dioxyde de titane, hypromellose, lactose monohydraté, polyéthylène glycol, povidone et stéarate de magnésium.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Adultes et enfants âgés de 12 ans et plus

pms-CETIRIZINE (chlorhydrate de cétirizine) est indiqué pour le soulagement rapide des symptômes nasaux et non nasaux associés à la rhinite allergique saisonnière et apériodique (p. ex., éternuements, rhinorrhée, écoulement post-nasal, congestion/obstruction nasale, larmoiement, rougeur des yeux, et démangeaisons au nez/à la gorge) et à l'urticaire idiopathique chronique (p. ex., démangeaisons et urticaire).

Enfants (< 12 ans)

pms-CETIRIZINE n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 12 ans, car l'innocuité et l'efficacité n'ont pas été établies dans ce groupe d'âge.

CONTRE-INDICATIONS

pms-CETIRIZINE (chlorhydrate de cétirizine) est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité connue au médicament, à son composé mère, l'hydroxyzine, ou aux dérivés de la pipérazine, chez les patients hypersensibles à ce médicament, ou à sa molécule-mère, l'hydroxyzine, aux dérivés de la pipérazine, ou à tout autre ingrédient de la préparation, et chez les patients souffrant d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine inférieure à 10 mL/min).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

De très rares cas de réactions cutanées graves, comme la pustulose exanthématique aiguë généralisée, ont été signalés chez les patients prenant des produits à base de cétirizine. Cette éruption pustuleuse aiguë, dont l'apparition peut être précoce ou tardive. De nombreuses petites pustules, le plus souvent non folliculaires, apparaissent sur un érythème œdémateux généralisé, surtout localisé sur les plis cutanés, le tronc et les extrémités supérieures, et peuvent être accompagnées de fièvre. Les patients doivent être surveillés étroitement.

Si les symptômes persistent ou s'aggravent, ou si de nouveaux symptômes apparaissent, cesser l'emploi et consulter un médecin.

Activités nécessitant de la vigilance

Des études utilisant des mesures objectives ont démontré l'absence d'effets du chlorhydrate de cétirizine à des doses de 10 mg sur la fonction cognitive, les fonctions motrices ou la latence du sommeil chez des volontaires en bonne santé. Cependant, lors d'essais cliniques, on a observé certains effets du médicament sur le SNC, en particulier la somnolence. En cas de somnolence, il faut conseiller aux patients de ne pas conduire ni de faire fonctionner de machine. Il faut conseiller aux patients d'éviter de prendre pms-CETIRIZINE en même temps que des sédatifs, y compris l'alcool, à cause des baisses additionnelles éventuelles de la vigilance et des fonctions du SNC (voir Interactions médicamenteuses).

Populations particulières

Femmes enceintes

Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été menée auprès de femmes enceintes. En attendant de telles données, pms-CETIRIZINE ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, sauf indication contraire d'un médecin.

Femmes enceintes

Aucun effet tératogène n'a été noté lorsque des souris, des rats et des lapins ont reçu des doses orales pouvant atteindre 60, 188 et 133 fois, respectivement, la dose clinique maximale étudiée chez l'humain. Aucun effet sur la reproduction et la fertilité n'a été observé avec des doses pouvant atteindre 40 et 10 fois la dose maximale recommandée chez l'humain, administrées à des souris mâles et femelles, respectivement. Une dose orale de 60 fois la dose maximale étudiée en clinique chez l'humain administrée à des souris femelles n'a pas affecté la parturition ou la lactation. Bien que les études chez l'animal n'aient pas laissé entrevoir d'effets indésirables de doses pertinentes sur le plan clinique durant la grossesse, de telles études ne permettent pas toujours de prévoir une réponse chez l'humain. ''

Femmes qui allaitent

L'utilisation de pms-CETIRIZINE chez les femmes qui allaitent n'est pas recommandée, sauf si elle est indiquée par un médecin. Des études menées chez des chiens beagle indiquent

qu'environ 3 % de la dose est excrétée dans le lait. L'ampleur de l'excrétion du médicament dans le lait humain est inconnue.

Enfants

pms-CETIRIZINE ne doit pas être administré à des enfants de moins de deux ans (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). On recommande d'administrer une préparation appropriée de cétirizine pour enfants.

Personnes âgées

Le chlorhydrate de cétirizine a été bien toléré chez des patients âgés de 65 ans et plus. La clairance du chlorhydrate de cétirizine a diminué proportionnellement à la clairance de la créatinine. Chez les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure (c.-à-d. ceux atteints d'insuffisance rénale modérée), on recommande une posologie initiale de 5 mg/jour (voir Pharmacologie humaine, Pharmacocinétique).

Insuffisance hépatique

Le traitement par le chlorhydrate de cétirizine a parfois été suivi d'augmentations des valeurs des tests de la fonction hépatique (transaminases). L'incidence de ces augmentations était de 1,6 % lors d'essais à court terme, et de 4,4 % lors d'essais de six mois. Ces augmentations des enzymes hépatiques, principalement l'ALT, étaient généralement réversibles. On n'a observé aucune indication de jaunisse ou d'hépatite, et la signification clinique de ce résultat est actuellement inconnue. Par conséquent, pms-CETIRIZINE doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une maladie hépatique sous-jacente. Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée, une dose initiale de 5 mg est recommandée.

EFFETS INDÉSIRABLES

Effets indésirables à un médicament déterminés au cours des essais cliniques

Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés à ceux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables associés à un médicament qui sont tirés d'études cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Lors de programmes de développement clinique (nationaux et internationaux), le chlorhydrate de cétirizine a été évalué auprès de plus de 6 000 patients traités à raison de doses quotidiennes allant de 5 à 20 mg. Les effets indésirables les plus courants étaient les céphalées et la somnolence (voir paragraphe ci-dessous). L'incidence des céphalées associées au chlorhydrate de cétirizine n'était pas différente de celle du placebo. L'incidence de la somnolence associée au chlorhydrate de cétirizine était dans l'ensemble légère à modérée et liée à la dose.

La plupart des effets indésirables signalés pendant le traitement par le chlorhydrate de cétirizine lors d'essais cliniques étaient légers à modérés. L'incidence de l'abandon du traitement en raison

d'effets indésirables chez les patients traités par le chlorhydrate de cétirizine n'était pas significativement différente de celle du placebo (1,0 % vs. 0,6 %, respectivement, lors d'essais contrôlés par placebo). L'incidence des effets indésirables ne différait pas selon l'appartenance à un sexe ou selon le poids corporel.

Des augmentations transitoires et réversibles des transaminases hépatiques ont été observées occasionnellement pendant le traitement par le chlorhydrate de cétirizine, et ce, en l'absence de signes de jaunisse, d'hépatite ou d'autres constatations cliniques.

Les tableaux 1 et 2 énumèrent les effets indésirables dont l'incidence était supérieure à 2 % et supérieure à placebo lors des essais cliniques avec le comprimé à 20 mg (durée de une à quatre semaines).

Tableau 1 : Effets indésirables observés à une fréquence égale ou supérieure à 2 % par rapport au placebo dans les essais sur le chlorhydrate de cétirizine (dose quotidienne totale de 20 mg) contrôlés par placebo réalisés aux États-Unis

Effets indésirable	Chlorhydrate de cétirizine à 20 mg (n = 272)	Placebo (n = 671)	Différence de pourcentage
Somnolence	23,9 %	7,7 %	16,2
Sécheresse buccale	7,7	1,5	6,2
Fatigue	7,0	2,4	4,6

Les effets indésirables suivants ont été observés rarement (2 % ou moins) chez 3 982 patients ayant reçu le chlorhydrate de cétirizine lors d'essais à l'échelle mondiale, y compris une étude ouverte de six mois; le lien de causalité entre ces effets et l'administration du chlorhydrate de cétirizine n'a pas pu être établi.

Point d'application : réaction au point d'application, inflammation au point d'injection.

Troubles du système nerveux autonome : anorexie, rétention urinaire, bouffées vasomotrices, augmentation de la salivation

Troubles cardiovasculaires : palpitations, tachycardie, hypertension, arythmie, insuffisance cardiaque

Troubles du système nerveux central et périphérique : fatigue, étourdissements, insomnie, nervosité, paresthésie, confusion, hyperkinésie, hypertonie, migraine, tremblements, vertiges, crampes dans les jambes, ataxie, dysphonie, troubles de la coordination, hyperesthésie, hypoesthésie, myélite, paralysie, ptose, troubles d'élocution, soubresauts musculaires, déficits du champ visuel

Troubles endocriniens : troubles thyroïdiens

Troubles digestifs : nausées, pharyngite, stimulation de l'appétit, dyspepsie, douleur abdominale, diarrhée, flatulence, constipation, vomissements, stomatite ulcéreuse, affections de la langue, aggravation de caries dentaires, stomatite, coloration anormale de la langue, œdème

de la langue, gastrite, hémorragies rectales, hémorroïdes, méléna, anomalies de la fonction hépatique

Troubles de l'appareil génito-urinaire : polyurie, infection urinaire, cystite, dysurie, hématurie, urine anormale

Troubles auditifs et vestibulaires : mal d'oreille, acouphènes, surdité, ototoxicité

Troubles métaboliques et nutritionnels : soif, œdème, déshydratation, diabète

Troubles musculosquelettiques : myalgie, arthralgie, affections osseuses, arthrose, troubles tendineux, arthrite, faiblesse musculaire

Troubles psychiatriques : dépression, instabilité émotionnelle, difficulté de concentration, anxiété, dépersonnalisation, rêves morbides, idéation anormale, agitation, amnésie, baisse de la libido, euphorie

Troubles du système immunitaire : ralentissement de la cicatrisation, herpès, infection, mycose, infection virale

Troubles respiratoires : épistaxis, rhinite, toux, troubles respiratoires, bronchospasme, dyspnée, infection des voies respiratoires supérieures, hyperventilation, sinusite, augmentation des expectorations, bronchite, pneumonie

Troubles de l'appareil reproducteur : dysménorrhée, troubles menstruels, douleur mammaire, saignements intermenstruels, leucorrhée, ménorragie, grossesse non désirée, vaginite, troubles testiculaires

Troubles du système réticulo-endothélial : lymphadénopathie

Troubles des tissus cutanés : prurit, éruption cutanée, troubles cutanés, sécheresse de la peau, urticaire, acné, dermatite, éruption érythémateuse, augmentation de la sudation, alopecie, œdème de Quincke, furonculose, éruption bulleuse, eczéma, hyperkératose, hypertrichose, réaction de photosensibilité, éruption maculo-papuleuse, séborrhée, purpura

Organes des sens : dysgueusie, agueusie, parosmie

Troubles oculaires : anomalie oculaire, anomalie de la vision, douleur oculaire, conjonctivite, xérophtalmie, glaucome, hémorragie oculaire

Ensemble de l'organisme : gain de poids, dorsalgie, malaise, douleur, douleur thoracique, fièvre, asthénie, œdème généralisé, œdème périorbitaire, œdème périphérique, rigidité, œdème des jambes, œdème du visage, bouffées vasomotrices, gonflement de l'abdomen, réaction allergique, polypes nasaux

Effets indésirables moins fréquents survenus lors d'essais cliniques (< 1 %)

Le gain pondéral a été signalé parmi les effets indésirables chez 0,4 % des patients traités par la cétirizine lors d'essais contrôlés par placebo. Lors d'une étude ouverte de six mois, le gain pondéral moyen était de 2,8 % après 20 semaines, et il n'a pas augmenté davantage à 26 semaines.

Résultats hématologiques et biochimiques anormaux

Des cas d'augmentation transitoire et réversible des transaminases hépatiques ont occasionnellement été observés pendant le traitement par la cétirizine.

Effets indésirables survenus pendant la pharmacovigilance

Les effets indésirables suivants ont été identifiés en post-commercialisation à l'emploi de la cétirizine : trouble de la vision, enflure des yeux, sensation anormale, énurésie, anomalies de la fonction hépatique (hausse des transaminases, de la phosphatase alcaline, de l'alanine aminotransférase, de l'aspartate aminotransférase et de la gamma-GT), dysfonction érectile, hallucinations, dysgueusie, dyskinésie, dystonie, troubles de la mémoire, tremblements, arthralgies, rétention urinaire, prurit lors de l'arrêt de la prise du médicament et gain pondéral.

À la suite de la mise en marché du produit, on a également rapporté les effets indésirables suivants qui, bien que rares, peuvent être graves : anémie hémolytique, thrombopénie, dyskinésie bucco-faciale, hypotension grave, anaphylaxie, hépatite, glomérulonéphrite, accouchement d'un enfant mort-né, cholostase et pustulose exanthématique aiguë généralisée. De plus, on a signalé les effets indésirables suivants dans des cas isolés : convulsions, syncope, agressivité et hypersensibilité.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Les études d'interaction entre le chlorhydrate de cétirizine et l'alcool ou le diazépam indiquent qu'à des doses thérapeutiques, le chlorhydrate de cétirizine n'accentue pas l'altération des fonctions motrices et mentales causée par l'alcool ou le diazépam.

Ce médicament ne doit pas être utilisé en même temps que des substances sédatives comme l'alcool ou certains médicaments, tels que les médicaments contre l'anxiété, les aide-sommeil, les antihistaminiques, les antidépresseurs, les relaxants musculaires ou les analgésiques sur ordonnance, à cause du risque d'interactions.

Interactions médicament-médicament

Aucune interaction médicamenteuse significative sur le plan clinique n'a été observée avec la théophylline, la pseudoéphédrine, la cimétidine, l'érythromycine et le kétoconazole. D'après les

données épidémiologiques, il ne devrait pas y avoir d'interaction avec d'autres antibiotiques de la classe des macrolides ou avec des antifongiques dérivés de l'imidazole. Lors d'essais cliniques, le chlorhydrate de cétirizine a été administré sans danger avec des bêta-agonistes, des anti-inflammatoires non stéroïdiens, des contraceptifs oraux, des analgésiques narcotiques, des corticostéroïdes, des antagonistes H₂, des céphalosporines, des pénicillines, des hormones thyroïdiennes et des diurétiques thiazidiques. En cas de somnolence, il faut éviter de prendre pms-CETIRIZINE en même temps que des sédatifs à cause des baisses additionnelles éventuelles de la vigilance et des fonctions du SNC (voir *Activités nécessitant de la vigilance*).

Compte tenu 1) de son taux relativement faible d'élimination métabolique, 2) de son absence d'effet sur les intervalles QT corrigés à des concentrations plasmatiques trois fois supérieures aux taux thérapeutiques maximaux et 3) de l'absence d'interaction apparente avec le kétoconazole ou l'érythromycine, la cétirizine est peu susceptible de faire l'objet d'interactions significatives sur le plan clinique avec d'autres macrolides tels que la clarithromycine ou d'autres antifongiques dérivés de l'imidazole comme l'itraconazole chez des patients dont la fonction rénale et hépatique est normale. Bien que nous ne disposions pas encore de données sur ces autres médicaments, aucune donnée épidémiologique (base de données sur l'innocuité portant sur 6 490 participants à des études américaines et canadiennes) ne fait état d'interactions entre les macrolides et (ou) les antifongiques dérivés de l'imidazole pris par voie orale et la cétirizine/l'hydroxyzine. Les données épidémiologiques n'indiquent pas d'augmentation des effets indésirables, d'origine cardiaque ou non, chez les patients traités par la cétirizine associée à un macrolide ou à un antifongique dérivé de l'imidazole.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

La posologie initiale recommandée de chlorhydrate de cétirizine est comprise entre 5 mg et 10 mg par jour, selon la gravité des symptômes'. pms-CETIRIZINE n'est recommandé que si des doses de chlorhydrate de cétirizine plus faibles (sans ordonnance) n'apportent pas une réponse suffisante aux patients de 12 ans et plus.

Posologie recommandée et modification posologique

Adultes et enfants âgés de 12 ans et plus

La dose recommandée est d'un comprimé à 20 mg une fois par jour, avec ou sans aliments. La dose quotidienne maximale recommandée est de 20 mg.

Gériatrie (≥ 65)

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique modérée, on recommande une posologie initiale de 5 mg/jour. Consulter un médecin en cas d'incertitude sur la posologie.

pms-CETIRIZINE n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée. Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée, la dose initiale recommandée est de 5 mg une fois par jour.

pms-CETIRIZINE est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (moins de 10 mL/min de clairance de la créatinine).

Enfants (< 12 ans)

pms-CETIRIZINE ne doit pas être administré aux enfants de moins de 12 ans. Il est recommandé d'utiliser une formulation pédiatrique appropriée de cétirizine.

SURDOSAGE

Des cas de surdosage ont été rapportés avec le chlorhydrate de cétirizine. Les symptômes observés après un surdosage de cétirizine sont principalement des effets sur le SNC ou des symptômes pouvant évoquer un effet anticholinergique. Les effets indésirables signalés après la prise d'au moins cinq fois la dose quotidienne recommandée sont : confusion, diarrhée, étourdissements, fatigue, céphalées, malaise, mydriase, prurit, agitation, sédation, somnolence, stupeur, tachycardie, hypertension, tremblements et rétention urinaire. De l'hyperactivité et une léthargie sévère ont été observées chez les enfants. En cas de surdosage aigu, il faut envisager une vidange gastrique dans les heures qui suivent le surdosage. Le traitement doit être symptomatique et de soutien, et tenir compte de tout médicament pris en concomitance. On ne connaît aucun antidote spécifique du chlorhydrate de cétirizine. Ce dernier n'est pas efficacement éliminé par dialyse, et la dialyse reste inefficace sauf si un agent dialysable a été pris en même temps. Chez le rat, la dose orale létale minimale est d'au moins 590 fois la dose maximale étudiée sur le plan clinique.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Le chlorhydrate de cétirizine, un métabolite humain actif de l'hydroxyzine, est un antagoniste des récepteurs de l'histamine H1, un anti-allergique; ses principaux effets sont médiés par l'inhibition sélective des récepteurs H1 périphériques. Le chlorhydrate de cétirizine se distingue des autres antagonistes des récepteurs H1 de l'histamine par la présence d'une fonction acide carboxylique. Cette différence est en partie responsable de la sélectivité du chlorhydrate de cétirizine observée dans des modèles pharmacologiques, qui est à l'origine de ses propriétés pharmacocinétiques distinctes chez l'humain.

Pharmacodynamique

L'activité antihistaminique du chlorhydrate de cétirizine a été bien étudiée chez une variété de modèles animaux et chez l'humain. Des modèles animaux *in vivo* ont démontré une activité anticholinergique ou antisérotoninergique négligeable. Des études *in vitro* de liaison à des récepteurs n'ont détecté aucune affinité mesurable envers d'autres récepteurs que les récepteurs H1. Des études autoradiographiques ont démontré une pénétration négligeable de la substance dans le cerveau. La cétirizine administrée par voie générale n'occupe pas beaucoup les

récepteurs cérébraux H1. Plusieurs études utilisant des tests objectifs et subjectifs, menées chez des volontaires en bonne santé, ont démontré que le chlorhydrate de cétirizine, à raison de doses pouvant atteindre 10 mg, ne différait pas significativement du placebo pour ce qui était de l'atteinte du SNC, de la somnolence diurne, des délais de réaction, de la vigilance, de l'exécution de tâches, de la dépression objective du SNC et d'autres tests de la fonction cognitive.

Le chlorhydrate de cétirizine n'exacerbe pas l'asthme; il est efficace dans le traitement de divers troubles médiés par l'histamine. Chez l'humain adulte, des doses de 5 à 20 mg par voie orale inhibent fortement la réaction cutanée de boule d'œdème et érythème causée par l'injection d'histamine par voie intradermique. Le déclenchement de l'activité survient dans les 20 (50 % des sujets) à 60 (95 % des sujets) minutes; l'activité persiste au moins 24 heures après l'administration d'une seule dose. Le médicament inhibe aussi les effets d'une injection intradermique de divers autres médiateurs ou sécréteurs de l'histamine, ou de composantes de la cascade allergique, y compris la réponse inflammatoire allergique à un test de provocation par un antigène cutané.

Pharmacocinétique

Absorption

Chez l'adulte, le chlorhydrate de cétirizine est rapidement absorbé après l'administration par voie orale. Sa concentration plasmatique maximale après une dose de 10 mg, qui se situe à 300 ng/ml environ, est atteinte en l'espace de 1 heure environ. L'administration du médicament avec des aliments n'en affecte pas la biodisponibilité, comme le montre l'aire sous la courbe (ASC), mais elle en retarde l'absorption d'environ 1 heure, la concentration maximale (Cmax) étant de 23 % inférieure.

Bien qu'un repas riche en lipides ne modifie pas le degré d'absorption de la cétirizine orodispersibles (COD) (tel que mesuré par l'aire sous la courbe en fonction du temps [ASCt]), l'absorption est retardée d'environ 3 heures et la Cmax est réduite d'approximativement 37 % lorsqu'un COD est administré avec un repas riche en lipides, comparativement à un COD administré à jeun.

Distribution

Le taux de fixation aux protéines plasmatiques a été de 93 % aux concentrations utilisées durant les études cliniques. Le volume de distribution apparent est de 0,45 L / kg, suggérant une distribution extravasculaire importante.

Métabolisme

Chez l'adulte, le chlorhydrate de cétirizine ne subit pas une biotransformation aussi importante que d'autres antihistaminiques, et environ 60 % de la dose administrée est excrété sous forme inchangée en 24 heures. Cette grande biodisponibilité, qui s'accompagne en général d'une variation minimale de la concentration plasmatique d'un sujet à l'autre, est essentiellement attribuable à une métabolisation peu marquée au premier passage. On a identifié un seul métabolite chez l'humain. Il s'agit du produit de la désalkylation oxydative du groupement carboxyméthyle terminal. L'effet antihistaminique de ce métabolite est négligeable.

Excrétion

La demi-vie d'élimination plasmatique de la cétirizine, qui est d'environ 8 à 9 heures, n'est pas modifiée par la prise de plusieurs doses. La pharmacocinétique du médicament n'est pas reliée à la dose et sa concentration plasmatique est proportionnelle à la dose pour la gamme thérapeutique étudiée de 5 à 20 mg.

Tableau 2 : Comparaison des paramètres pharmacocinétiques courants de la cétirizine chez l'enfant et chez l'adulte

Paramètre	Adultes Dose unique de 10 mg	Enfants de 6 à 12 ans Dose unique de 5 mg
C _{max} (ng/mL)	300	275
T _{max}	1,1	1,1
T _{1/2}	8,0	5,6
ASC (ng•h/mL)	2 871	2 201
Excrétion urinaire (%)	60	4 050

Populations particulières et états pathologiques

Personnes âgées

La clairance du chlorhydrate de cétirizine est réduite chez les patients âgés, mais uniquement proportionnellement à la diminution de la clairance de la créatinine. Donc, chez 16 patients avec un âge moyen de 77 ans, la demi-vie est passée à 12 heures. Les taux sanguins de chlorhydrate de cétirizine ont été contrôlés dans un essai clinique de 59 patients âgés de 60 à 82 ans, qui ont reçu 10 mg par jour pendant 3 semaines et aucune accumulation induite de chlorhydrate de cétirizine n'a été trouvée.

Insuffisance rénale / hépatique

En présence d'une insuffisance rénale ou hépatique légère ou modérée, la clairance totale du chlorhydrate de cétirizine est diminuée et l'ASC et la demi-vie peuvent être doublées ou triplées. La clairance du médicament diminue proportionnellement à la baisse de la créatinine. L'hémodialyse n'influence pas le taux plasmatique. La demi-vie d'élimination plasmatique chez les patients en dialyse est d'approximativement 20 heures et l'ASC, multipliée par trois environ.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Entreposage recommandé : Conserver entre 15 °C et 30 °C.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

pms-CETIRIZINE (comprimé de chlorhydrate de cétirizine): 20 mg de chlorhydrate de cétirizine. Les comprimés à 20 mg sont disponibles uniquement par prescription.

Les comprimés pms-CETIRIZINE sont de couleur blanche, de forme rectangle modifié et biconvexe, pelliculés et portent l'inscription "20" sur la gauche & "P" sur la droite de la ligne sécable sur une face & et rien sur l'autre. Les ingrédients non médicinaux incluent : amidon de

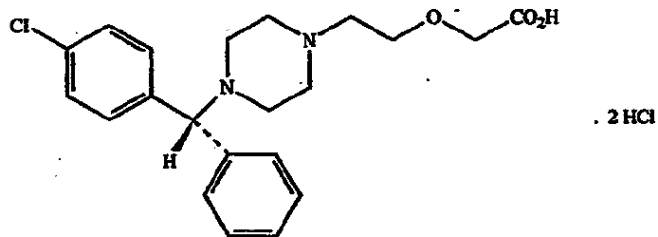
maïs, dioxyde de titanium, hypromellose, lactose, polyéthylèneglycol, povidone et stéarate de magnésium. Disponible en bouteille de plastique de 100 comprimés.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom commune :	Chlorhydrate de cétirizine
Nom propre :	Dichlorhydrate de cétirizine
Nom chimique :	(±) [2-[4-[(4-chlorophenyl) phenylmethyl]-1 piperazinyl] ethoxy]- acetic acid, dihydrochloride.
Formule moléculaire :	$C_{21}H_{25}N_2O_3Cl \cdot 2HCl$
Masse moléculaire :	461,8 g/mol
Formule développée :	



Propriétés physicochimiques

Description : Le chlorhydrate de cétirizine est une poudre blanche ou pratiquement blanche.

Solubilité : Il est très soluble dans l'eau et pratiquement insoluble dans le chloroforme et l'acétone.

ESSAIS CLINIQUES

Études comparatives de biodisponibilité

Une étude de biodisponibilité comparative croisée, à deux bras, à dose unique à l'insu, randomisée et unicentrique a été effectuée sous conditions de jeûne chez dix-huit (18) volontaires sains de sexe masculin. Le taux et l'ampleur d'absorption de la cétirizine ont été mesurés et comparés à la suite de l'administration d'une seule dose orale (1 comprimés × 20 mg) de pms-CETIRIZINE (chlorhydrate de cétirizine) et de REACTINE^{MD}. La biodisponibilité de deux formulations de cétirizine est équivalente sous conditions de jeûne. Les résultats de données mesurées basés sur dix-huit (18) sujets sont résumés dans le tableau suivant.

Tableau 3

Cétirizine (1 comprimé x 20 mg, jeûne) De données mesurées Non corrigées quant à la puissance Moyenne géométrique Moyenne arithmétique % CV)				
Paramètre	Test*	Référence†	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance 90 %
ASC _{0-t} (ng·h/mL)	5 070,9 5 178,1 (20,8)	5 328,1 5 430,6 (19,8)	95,17	90,46 – 100,13
ASC _I (ng·h/mL)	5 430,5 5 534,5 (20,0)	5 656,3 5 764,0 (19,7)	96,01	91,57 – 100,66
C _{max} (ng/mL)	556,6 560,8 (12,7)	594,1 607,1 (20,5)	93,69	87,23 – 100,62
T _{max} [§] (h)	1,00 (0,50 – 2,00)	1,00 (0,50 – 4,00)		
T _{1/2} [€] (h)	8,02 (16,9)	8,02 (17,1)		

* Comprimés de pms-CETIRIZINE, Pharmascience inc., Montréal, Québec, Canada

† REACTINE^{MD}, Pfizer Canada inc., Markham, Ontario, Canada (acheté au Canada)

§ Représenté médiane (étendue) seulement.

€ Représenté sous forme de moyenne arithmétique seulement (CV %).

On a démontré l'efficacité du chlorhydrate de cétirizine pour soulager les symptômes qui accompagnent la rhinite allergique saisonnière, la rhinite allergique apériodique et l'urticaire idiopathique chronique au cours d'essais cliniques multicentriques à double insu, avec répartition aléatoire et contrôlés par placebo. Les essais cliniques n'ont démontré qu'un faible effet anticholinergique. Rien ne permet de conclure à la possibilité d'une tolérance aux effets antihistaminiques ou antiallergiques du chlorhydrate de cétirizine ni que son emploi puisse engendrer un abus ou une dépendance.

À l'issue d'évaluations objectives et subjectives des effets du chlorhydrate de cétirizine pratiquées chez des volontaires adultes en bonne santé, on n'a décelé aucun effet notable de doses allant jusqu'à 10 mg en ce qui concerne les atteintes au SNC, la somnolence diurne, le temps de réaction, la vigilance, l'exécution des tâches, la dépression objective du SNC et d'autres tests de la fonction cognitive par rapport au placebo.

Certaines études électrocardiographiques (ECG) pratiquées chez des volontaires adultes en bonne santé, ayant reçu des doses atteignant 60 mg par jour (trois fois la dose clinique maximale étudiée) pendant 1 semaine, ont permis d'établir que la cétirizine n'allonge pas l'intervalle QTc. Il en a été de même dans les essais cliniques comportant des évaluations par ECG.

La cétirizine administrée à la dose clinique maximale étudiée de 20 mg par jour prise en concomitance pendant 10 jours avec une dose unique quotidienne de 400 mg de kétoconazole, ou avec une dose de 500 mg d'érythromycine à intervalles de 8 heures, n'a pas allongé l'intervalle QTc. Par ailleurs, la cétirizine n'a pas modifié de façon notable la pharmacocinétique du kétoconazole ni de l'érythromycine; inversement, ces deux composés n'ont pas modifié celle de la cétirizine.

Trois essais cliniques bien contrôlés ont évalué les effets de la cétirizine (10 mg) sur la congestion nasale en tant que score de symptôme individuel dans le cadre d'une constellation de symptômes associés à la rhinite allergique (évaluée chez les adultes souffrant de RAS). Il a été prouvé que la cétirizine était beaucoup plus efficace que le placebo pour l'amélioration de la congestion nasale.

L'amélioration de la qualité de vie obtenue avec le chlorhydrate de cétirizine (10 mg) chez les patients souffrant de rhinite allergique a été démontrée dans plusieurs études publiées (d'une durée de 2 à 6 semaines) ayant utilisé des outils validés d'évaluation de la qualité de vie (voir Tableau 4). Une amélioration des dimensions suivantes de la qualité de vie a été observée : état physique, activités sociales et professionnelles, vitalité et fonctionnement social, problèmes pratiques, symptômes nasaux et oculaires, troubles du sommeil et troubles émotionnels.

Tableau 4 : Études cliniques à double insu, en groupes parallèles, contrôlées par placebo, avec répartition aléatoire des sujets ayant démontré une amélioration de certaines dimensions de la qualité de vie à l'emploi de chlorhydrate de cétirizine à 10 mg à 10 mg (p.o.) (> 2 semaines)

Étude	Description de l'étude	Résultat
Bousquet J. <i>et al.</i> (1996)	Déterminer l'effet du chlorhydrate de cétirizine à 10 mg sur la qualité de vie de patients souffrant de rhinite allergique. Durée de l'étude : 6 semaines. Au total, 122 sujets du groupe cétirizine et 126 du groupe placebo ont terminé le traitement. Outil validé d'évaluation de la qualité de vie : SF-36*.	La qualité de vie et les symptômes nasaux ont été évalués à l'aide du questionnaire SF-36 après 1 et 6 semaines de traitement. Après 6 semaines, le pourcentage de journées sans rhinite ou avec rhinite légère était significativement plus élevé dans le groupe cétirizine que dans le groupe placebo. La cétirizine a amélioré les neuf dimensions de la qualité de vie (de $p = 0,01$ à $p < 0,0001$) après 1 et 6 semaines de traitement.
Burtin B. <i>et al.</i> (2000)	Déterminer l'ampleur de l'amélioration de la qualité de vie après un traitement à long terme (6 semaines) par le chlorhydrate de cétirizine à 10 mg, par rapport à un traitement à court terme (1 semaine). Outil validé d'évaluation de la qualité de vie : SF-36*. Remarque : Il s'agit d'une analyse supplémentaire de l'étude publiée par	La poursuite du traitement pendant 5 autres semaines a permis de maintenir l'amélioration de la qualité de vie observée après 1 semaine.
Murray J.J. <i>et al.</i> (2002)	Évaluer l'effet du chlorhydrate de cétirizine à 10 mg sur la qualité de vie liée à la santé, ainsi que son innocuité et son efficacité dans le traitement de la rhinite allergique saisonnière. 413 patients du groupe cétirizine et 396 du groupe placebo ont terminé le traitement de 2 semaines. Outil validé d'évaluation de la qualité de vie : QQVR†	Les scores de qualité de vie ont été mesurés après 2 semaines de traitement. Les patients traités par la cétirizine ont obtenu une amélioration supérieure ($p < 0,001$) de leurs scores généraux du QQVR et des dimensions individuelles de la qualité de vie, comparativement aux patients du groupe placebo.
Noonan M.J. <i>et al.</i> (2003)	Évaluer l'effet du chlorhydrate de cétirizine à 10 mg une fois par jour sur la qualité de vie liée à la santé chez des adultes âgés de 18 à 65 ans et souffrant de rhinite allergique. Durée de l'étude : 2 semaines. Au total, 196 sujets du groupe cétirizine et 183 du groupe placebo ont terminé le traitement. Outil	Les patients du groupe cétirizine ont signalé une amélioration supérieure de la qualité de vie liée à la santé ($p < 0,001$) et de chacune des sept dimensions du QQVR après deux semaines (de $p < 0,05$ à $p < 0,001$), comparativement aux patients du groupe placebo.

* SF-36 : *Medical Outcome Short-Form Health Survey* (Questionnaire abrégé sur les issues médicales)

† RQLQ : *Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire* (Questionnaire sur la qualité de vie liée à la rhinoconjunctivite)

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacologie animale

Il a été démontré que le chlorhydrate de cétirizine était un antagoniste puissant des récepteurs H1 après 14 études chez l'animal dont le but était d'évaluer l'activité antihistaminique du médicament *in vivo*. La sélectivité du chlorhydrate de cétirizine envers les récepteurs H1 a également été démontrée lors d'études sur des organes isolés et des études de liaison aux récepteurs *in vitro*. On a démontré que le chlorhydrate de cétirizine inhibait les réactions endogènes et exogènes bronchiques et cutanées provoquées par l'histamine.

Des études autoradiographiques sur le chlorhydrate de cétirizine radiomarqué administré à des rats, ont démontré une pénétration négligeable du médicament dans le cerveau. Des expériences *ex vivo* réalisées chez la souris ont démontré que le chlorhydrate de cétirizine administré par voie générale se fixait peu aux récepteurs H1 cérébraux. Dans divers modèles comportementaux animaux et lors d'études neuropharmacologiques chez la souris, le rat et le chien, le chlorhydrate de cétirizine n'a pas eu beaucoup d'effets sur le système nerveux central à raison de doses comprises entre 15 mg/kg et 46 mg/kg administrées par voie orale ou i.p. Ces doses sont 30 à 1 000 fois plus élevées que la dose nécessaire pour exercer un effet antihistaminique sur des réactions cutanées.

Pharmacologie humaine

Pharmacodynamique

Des études menées chez des volontaires en bonne santé démontrent que le chlorhydrate de cétirizine (à raison de 5 à 20 mg) inhibe beaucoup la boule d'œdème et érythème cutanée causée par l'injection intradermique d'histamine. Le début de l'action du médicament coïncide avec l'atteinte du pic des concentrations plasmatiques; un blocage significatif persiste au moins 24 heures après l'administration d'une seule dose. Les effets de l'injection intradermique de divers autres médiateurs et libérateurs de l'histamine sont également inhibés par le chlorhydrate de cétirizine, comme c'est le cas de l'urticaire causée par le rhume.

Chez des sujets légèrement asthmatiques, le chlorhydrate de cétirizine (de 5 à 20 mg) est très efficace dans le blocage de la bronchoconstriction causée par l'histamine en aérosol, un blocage quasi total étant atteint après l'administration d'une dose de 20 mg; une réduction légère du tonus bronchique au repos est également observée.

Des études réalisées chez des sujets en bonne santé au moyen d'outils de mesure objective des fonctions psychomotrices ont démontré que le chlorhydrate de cétirizine à des doses pouvant atteindre 20 mg ne produisait pas de changement significatif du test des latences multiples d'endormissement, une mesure de la somnolence diurne, comparativement au placebo. Cependant, l'hydroxyzine à 25 mg causait une diminution statistiquement significative du délai d'endormissement. Lorsque la fréquence critique de fusion (*Flicker Fusion Threshold*) servait à mesurer la vigilance, le chlorhydrate de cétirizine n'a pas produit de modification significative, alors que l'hydroxyzine a significativement diminué la vigilance. Lors de cette étude, le chlorhydrate de cétirizine (de 10 à 20 mg) et l'hydroxyzine à 25 mg avaient une activité

antihistaminique équipotente déterminée par la suppression de la réaction œdémateuse cutanée à l'histamine.

Plusieurs études combinées contrôlées par placebo et par un traitement actif, menées auprès de sujets en bonne santé, avec permutation, évaluations objectives et subjectives du SNC et de l'atteinte de certaines fonctions, ont démontré que le chlorhydrate de cétirizine à 10 mg n'était pas différent du placebo. Des témoins positifs, c'est-à-dire des antihistaminiques sédatifs comme la diphénhydramine, l'hydroxyzine et la triprolidine, ont été inclus dans ces essais pour vérifier que les tests pouvaient détecter une atteinte des fonctions. Les tests objectifs incluaient : le test des latences multiples d'endormissement (EEG), le test de la fréquence critique de fusion (FCF), le temps de réaction de choix (TRC), le test TPC (*Continuous Tracking Test*), le test verbal, le test de la conduite simulée, le test SALT (*simulated assembly line task*) et des tests de conduite automobile réelle. Les tests subjectifs incluaient des évaluations remplies par le sujet (échelle visuelle analogue et *Stanford Sleepiness Scale*), et des évaluations subjectives par les moniteurs de conduite.

Compte tenu du lien entre les nouveaux antihistaminiques et les torsades ou l'allongement QT, et de l'interaction métabolique/pharmacocinétique entre les antihistaminiques et l'érythromycine ou le kétoconazole, on a effectué trois études visant à évaluer les effets pharmacocinétiques de la cétirizine et ses effets sur l'ECG, ainsi que les interactions possibles de la cétirizine avec le kétoconazole et l'érythromycine. Ces études démontrent que la cétirizine, seule ou en association avec l'érythromycine ou le kétoconazole, n'allonge pas l'intervalle QTc de manière pertinente sur le plan clinique. De plus, on n'a observé aucun effet sur la pharmacocinétique de l'érythromycine ou du kétoconazole, et aucun effet de ces deux composés sur la pharmacocinétique de la cétirizine.

Protocole 90CK16-0497

On n'a pas relevé de différence statistiquement significative entre les traitements en ce qui a trait à l'intervalle QTc moyen avant l'administration quotidienne du médicament. Ceci indique que la prise de plusieurs doses de cétirizine, aussi bien à la dose maximale étudiée en clinique (20 mg), qu'à une dose équivalant à trois fois celle-ci (60 mg une fois par jour), n'a pas d'effet sur l'intervalle QTc comparativement au placebo. Par ailleurs, la cétirizine n'a pas eu d'effet statistiquement significatif sur l'intervalle QT (non corrigé), ni sur la fréquence cardiaque mesurée par l'intervalle RR. Ce résultat est compatible avec les jours d'administration, comme l'indique l'absence d'interaction statistiquement significative entre le traitement dans son ensemble et chaque jour d'administration pour chacun des trois paramètres. Ceci suggère que, pendant les sept premiers jours de traitement, la cétirizine est dépourvue d'effet précoce et passager, et également, d'effet cumulatif plus tardif. D'autre part, 1, 2, 4 et 6 heures après l'administration, les intervalles QTc, QT et RR n'ont pas présenté de différence significative par rapport aux chiffres préthérapeutiques. Ceci indique qu'une dose de cétirizine n'a pas d'effet marqué sur l'intervalle QT ni sur la fréquence cardiaque par rapport au placebo, quelle que soit l'heure après l'administration, pendant sept jours de traitement. La concentration plasmatique en fonction du temps est proportionnelle à la dose.

Quatre sujets (19,1 %) ayant reçu la dose de 20 mg de cétirizine et six sujets (28,6 %) ayant reçu celle de 60 mg de cétirizine ont présenté au moins un allongement de 10 % de l'intervalle QT comparativement à six sujets du groupe témoin (28,6 %). Cette différence n'est pas

statistiquement significative. Les allongements les plus marqués par rapport aux chiffres initiaux ont été de 15,6 % pour le placebo, de 19,0 % pour la dose de 20 mg de cétirizine et de 15,4 % pour celle de 60 mg.

Protocole 92KC16-0604

Les objectifs de cette étude étaient de déterminer si la cétirizine, associée à l'érythromycine, provoquait un allongement de l'intervalle QT, et s'il y avait des interactions pharmacocinétiques entre la cétirizine et l'érythromycine chez des jeunes hommes en bonne santé. Il s'agissait d'une étude à répartition aléatoire, à doses multiples, ouverte (le cardiologue était en insu), à deux permutations, qui n'a pas été précédée d'une période sans traitement. Les deux schémas thérapeutiques administrés pendant l'étude étaient les suivants :

Protocole thérapeutique 1	1 ^{er} jour :	placebo 1 f.p.j.
	2 ^e au 6 ^e jour :	20 mg de cétirizine 1 f.p.j.
	7 ^e au 16 ^e jour :	500 mg d'érythromycine toutes les 8 heures et 20 mg de cétirizine 1 f.p.j.
Protocole thérapeutique 2	1 ^{er} jour :	
	2 ^e au 6 ^e jour :	placebo 1 f.p.j.
	7 ^e au 16 ^e jour :	500 mg d'érythromycine toutes les 8 heures 500 mg d'érythromycine toutes les 8 heures et 20 mg de cétirizine 1 f.p.j.

La variation moyenne de l'intervalle QTc (formule de Hodges) entre le début et après cinq jours de traitement par la cétirizine seule et l'érythromycine seule était de -5,10 msec et 3,01 msec, respectivement. Après 10 jours additionnels de traitement d'association, la variation moyenne par rapport au début était de -3,71 msec pour le traitement d'association suivant la prise de cétirizine seule, et de -0,39 msec pour le traitement d'association suivant la prise d'érythromycine seule. À l'aide de ces variations moyennes, l'effet d'interaction médicamenteuse a été estimé à 0,03 msec, ce qui n'est pas très statistiquement différent de zéro. Ce résultat indique que tout effet possible sur les variations de l'intervalle QTc (formule de Hodges) attribuable à l'un des médicaments n'est pas modifié par la présence du second médicament, et que l'effet du traitement d'association sur l'intervalle QTc (formule de Hodges) correspond à la somme des effets individuels. L'effet estimé de la cétirizine est de -5,08 msec, ce qui correspond à une réduction statistiquement significative par rapport au début. L'effet estimé de l'érythromycine de 3,03 msec n'était pas statistiquement significatif. Ces résultats indiquent que la cétirizine n'a pas provoqué d'allongement moyen de l'intervalle QTc (formule de Hodges), et étant donné que l'effet du traitement d'association correspondait à la somme des effets de chaque composante (qui était estimée à -2,05), aucun allongement moyen significatif n'a été associé au traitement d'association.

Aucun sujet n'a présenté d'allongement de 10 % de l'intervalle QTc (formule de Hodges) par rapport au début pendant le traitement par la cétirizine en monothérapie. Huit sujets ont présenté au moins un allongement de 10 % ou plus. Deux sujets (13,3 %) ont présenté un allongement d'au moins 10 % pendant le traitement par l'érythromycine en monothérapie, deux sujets (14,3 %) en ont présenté pendant le traitement d'association consécutif à la cétirizine, et quatre sujets (26,7 %) en ont présenté pendant le traitement d'association consécutif à l'érythromycine.

L'allongement maximal survenu pendant l'étude était de 17,8 %, et concernait le traitement par l'érythromycine en monothérapie. On n'a constaté aucune interaction pharmacocinétique significative entre la cétirizine et l'érythromycine lorsque les deux étaient administrées en concomitance à raison des posologies et des schémas thérapeutiques.

Protocole 92CK16-0603

L'objectif de cette étude était de déterminer si la cétirizine, en association avec le kétoconazole, provoquait un allongement de l'intervalle QT, et s'il y avait des interactions pharmacocinétiques entre la cétirizine et le kétoconazole chez des jeunes hommes en bonne santé. Il s'agissait d'une étude à répartition aléatoire, à doses multiples, ouverte (le cardiologue était en insu) et à double permutation. Les deux schémas thérapeutiques administrés pendant l'étude étaient les suivants :

Protocole thérapeutique 1	1 ^{er} jour :	placebo 1 f.p.j.
	2 ^e au 6 ^e jour :	400 mg de kétoconazole 1
	7 ^e au 16 ^e jour :	f.p.j. 400 mg de kétoconazole 1 f.p.i. et

Protocole thérapeutique 2	1 ^{er} jour :	placebo 1 f.p.j.
	2 ^e au 6 ^e jour :	placebo 1 f.p.j.
	7 ^e au 16 ^e jour :	20 mg de cétirizine 1 f.p.j.

On n'a pas noté d'interaction médicamenteuse statistiquement significative sur l'intervalle QTc de Hodges par rapport aux chiffres initiaux. Ceci indique que l'effet de l'association médicamenteuse équivaut à la somme des effets individuels des deux composés. Les effets de chaque médicament sur l'intervalle QTc de Hodges par rapport aux chiffres initiaux étaient statistiquement significatifs, soit une augmentation moyenne de 8,16 ms pour la cétirizine et de 8,32 ms pour le kétoconazole. En se basant sur ces résultats, on a pu estimer l'effet du traitement d'association sur la variation de l'intervalle QTc de Hodges à 16,48 ms.

Aucun sujet n'a eu d'allongement de l'intervalle QTc égal ou supérieur à 10 % durant les 5 jours d'administration du placebo. Deux sujets (13,3 %) ont présenté un allongement égal ou supérieur à 10 % durant le traitement de 10 jours par la cétirizine, 1 sujet (6,3 %) durant le traitement de 5 jours par le kétoconazole et 5 sujets (31,3 %) durant le traitement d'association (2 dans la phase I de l'étude et 3 dans la phase II de l'étude). L'allongement maximal, tous sujets confondus, a été de 14,3 % et s'est produit durant le traitement d'association. La cétirizine n'a pas eu d'effet notable sur la pharmacocinétique du kétoconazole dans le plasma.

En utilisant la formule de Bazett pour l'intervalle QTc, 3 sujets ont eu au total 12 épisodes de QTc > 440 ms. Un de ces cas s'est produit avec le placebo, 4, avec le traitement par la cétirizine et 7, avec le traitement d'association. Ces intervalles QTc > 440 ms étaient épisodiques et n'ont pas duré.

D'après les résultats de l'étude 90CK16-0497, l'administration de plusieurs doses de 60 mg (3 fois la dose maximale recommandée de 20 mg) de cétirizine seule n'allonge pas l'intervalle QTc. La cétirizine n'a pas allongé l'intervalle QTc moyen, pas plus qu'elle n'a augmenté le nombre de

patients qui ont eu un allongement de l'intervalle QTc égal ou supérieur à 10 % après la prise du médicament. La pharmacocinétique de la cétirizine est linéaire pour les doses de la gamme thérapeutique et on n'a pas observé d'allongement de l'intervalle QTc lié à la dose. Les résultats des études 92CK16-0603 et 0604 ont permis d'établir qu'il n'existe pas d'interaction marquée entre la cétirizine et le kétoconazole ou l'érythromycine en ce qui a trait à l'intervalle QTc. La cétirizine administrée à la dose maximale recommandée de 20 mg par jour en concomitance avec une dose quotidienne de 400 mg de kétoconazole ou une dose de 500 mg d'érythromycine toutes les 8 heures pendant 10 jours n'a pas allongé l'intervalle QTc. Par ailleurs, la cétirizine ne modifie pas de façon notable la pharmacocinétique de l'érythromycine ou du kétoconazole; inversement, ces deux composés n'ont pas d'incidence sur la pharmacocinétique de la cétirizine.

En ce qui a trait à l'effet de la cétirizine seule sur l'intervalle QTc dans les études d'interaction, on a observé une légère diminution sans portée clinique dans l'étude consacrée à l'érythromycine et à la cétirizine, et une légère augmentation de cet intervalle, également sans portée clinique, dans l'étude consacrée à la cétirizine et au kétoconazole. Toutefois, cette petite augmentation peut provenir d'autres facteurs. P. ex., dans l'étude 0497, on a également observé une petite augmentation de l'intervalle QTc avec le placebo. Pour faciliter la comparaison des données de l'étude portant sur les doses de 20 à 60 mg de cétirizine (protocole d'étude 90CK16 -0497) et celles des deux études sur les interactions, on a procédé à une analyse avec la formule de Hodges pour l'intervalle QTc et on s'est servi de modèles statistiques semblables à ceux employés dans les études sur les interactions. À l'issue de cette analyse, on a obtenu des augmentations de l'intervalle QTc de 5,4 ms pour le placebo, de 3,0 ms pour la dose de 20 mg de cétirizine, et de 7,3 ms pour celle de 60 mg à la fin des sept jours de traitement. On a relevé dans tous les groupes, y compris dans les groupes témoins, un raccourcissement de l'intervalle RR. L'augmentation associée au placebo laisse entendre que d'autres facteurs peuvent influencer l'intervalle QTc, comme le déconditionnement pendant le confinement, qui est essentiellement un effet du temps.

TOXICOLOGIE

Études de toxicité aiguë

Rongeurs

O On a administré le chlorhydrate de cétirizine par voie orale ou IV à 10 animaux à jeun, de chaque sexe, pour chaque dose. On a évalué les signes cliniques, la consommation d'aliments et le taux de mortalité après 14 jours. On a pesé les animaux 1 semaine et 2 semaines après le début de l'étude et on a sacrifié tous les animaux pour pratiquer une autopsie. Les résultats n'ont révélé aucune différence quant aux signes cliniques ou à la mortalité pour les 2 sexes. La dose orale non mortelle pour le sexe le plus vulnérable s'est révélée 250 fois supérieure à la dose clinique maximale présumée (DCMP) de 0,4 mg/kg (20 mg/50 kg). La gravité des symptômes s'est révélée proportionnelle à la dose. La fréquence des principaux symptômes, soit la cyanose et la dyspnée, était proportionnelle à la dose. Après l'administration orale chez le rat, les décès sont survenus en l'espace de 24 heures; après l'administration IV., tous les décès sont survenus en l'espace de 10 minutes et les survivants se sont rétablis en l'espace de 1 à 3 heures. Chez les souris, les décès sont survenus au cours des 3 premiers jours après l'administration orale et en

moins de 24 heures, dans la plupart des cas, après l'administration IV. Le Tableau 7 résume les résultats obtenus à l'issue des études menées chez les rongeurs et portant sur la toxicité aiguë.

Tableau 5

Espèces	Sexe	Dose maximale non mortelle (mg/kg)		DL50 (limites de l'intervalle de confiance à 95 %) mg/kg		Rapport DL50
		p.o.	IV	p.o.	IV	p.o. /IV
Rats (Wistar)	M	237	N.D.*	703 (305-1 175)	66 (58-96)	10,65
	F	237	42	865 (553-1 353)	70 (61-82)	12,36
Souris (NMRI)	M	237	240	600 (375-1 391)	336 (301-476)	1,79
	F	100	240	752 (432-5 114)	301 (264-366)	2,50

* N.D. = Non déterminé

Chiens

On a administré le chlorhydrate de cétirizine par voie orale à des couples de chiens beagles à jeun (1 mâle et 1 femelle), à raison de 40, 80, 160 ou 320 mg/kg; par voie IV, dans la veine céphalique à raison de 70 mg/kg à 2 autres chiens beagles à jeun (1 mâle et 1 femelle) et enfin, à raison de 125 mg/kg, à une chienne beagle à jeun également. Chaque jour, pendant 14 jours, on a évalué les signes cliniques, la consommation d'aliments et le taux de mortalité.

Voie orale

On n'a observé aucun symptôme à la dose de 40 mg/kg; à la dose de 80 mg/kg, on a décelé une hausse de la fréquence cardiaque; aux doses supérieures, on a rapporté des vomissements. Au cours de cette étude, on a constaté que la dose orale non mortelle était d'environ 320 mg/kg, soit 800 fois la DCMP.

Voie IV

À la dose de 70 mg/kg, on a observé une hausse de la salivation (ptyalisme) et de l'hématurie; à la dose de 125 mg/kg, le mâle traité est mort. On peut donc affirmer que la dose IV maximale non mortelle en pareille circonstance est de 70 mg/kg, soit 175 fois la DCMP. On n'a observé aucun signe notable d'intoxication à la suite de l'administration à des chiens beagles d'une dose unique de 20 mg/kg de la solution de cétirizine pour enfant et de ses excipients.

Études de toxicité chronique

Étude de 15 jours chez la souris

Ces études d'une durée de 15 jours ont porté sur l'administration orale du médicament, par gavage ou par addition dans les aliments, chez la souris, soit 6 souris de chaque sexe par dose, à raison de 5, 10, 20, 40, 80 ou 160 mg/kg/jour. On a observé les mêmes signes hépatiques, soit une hausse du poids du foie et une hypertrophie hépatocytaire périlobulaire pour les deux modes d'administration. Ces observations se sont révélées similaires tant sur le plan de la fréquence que de la gravité. Une stéatose hépatocytaire périlobulaire est survenue chez 3 souris seulement (2 mâles et 1 femelle) à la dose de 160 mg/kg administrée par gavage.

Étude de quatre semaines chez la souris

L'administration du chlorhydrate de cétirizine dans les aliments à des souris (16 de chaque sexe par dose) à raison de 1, 3, 9, 27 et 81 mg/kg/jour pendant 4 semaines a entraîné des altérations hépatiques qui se sont révélées plus importantes chez les mâles que chez les femelles. Chez les mâles, le traitement a entraîné une hypertrophie hépatique centrolobulaire de degré minime à modéré, à partir de la dose de 3 mg/kg.

Chez les femelles, le traitement a exercé un effet inducteur sur les enzymes microsomiques, à partir de la dose de 9 mg/kg ainsi qu'une hausse de la triglycéridémie aux doses de 27 et 81 mg/kg. On n'a pas observé de gain de poids hépatique ni d'hypertrophie ou de stéatose hépatique chez les souris femelles.

L'examen au microscope électronique du tissu hépatique des souris mâles a révélé une prolifération de degré minime à modéré du réticulum endoplasmique lisse accompagnée d'une baisse relative apparente du réticulum endoplasmique granuleux des hépatocytes centrolobulaires chez tous les mâles ayant reçu la dose de 27 mg/kg/jour. On a également observé une prolifération du réticulum endoplasmique lisse à la dose de 9 mg/kg/jour chez 5 mâles sur 10.

Étude de réversibilité de quatre semaines chez la souris

Afin de déterminer si les altérations hépatiques chez la souris sont réversibles, on a administré le chlorhydrate de cétirizine dans les aliments à des souris mâles et femelles, soit 36 souris de chaque sexe par dose administrée, à raison de 40 et de 160 mg/kg/jour pendant 4 semaines suivies d'une période de repos de 4 et de 13 semaines, respectivement. Après 4 semaines d'administration du chlorhydrate de cétirizine, on a observé des altérations hépatiques et d'autres altérations apparentées, semblables à celles que l'on avait observées au cours d'études antérieures portant sur la toxicité chez la souris.

Après une période de rétablissement de 4 semaines, les paramètres biochimiques plasmatiques, les taux des lipides hépatiques, le degré d'activité des enzymes microsomiques qui métabolisent le médicament ainsi que les résultats d'examen du tissu hépatique au microscope électronique se sont révélés similaires à ceux obtenus chez des témoins. Même s'ils étaient encore apparents à ce moment-là, les gains de poids hépatiques de même que les altérations hépatiques macroscopiques et microscopiques ont montré une tendance à régresser. Après 13 semaines de rétablissement, les altérations hépatiques avaient disparu.

Étude de 15 jours chez le rat

On a effectué des études d'une durée de 15 jours où le médicament était administré soit par gavage, soit par addition dans les aliments chez des rats (soit 6 rats de chaque sexe par dose) à raison de 5, 10, 20, 40, 80 ou 160 mg/kg/jour. Ces études ont révélé que les altérations hépatiques, soit un gain de poids, une hypertrophie hépatocytaire périlobulaire et une stéatose hépatique formée de grosses vacuoles graisseuses, apparaissaient avec les deux modes d'administration. Cependant, ces modifications se sont produites plus souvent et à un degré plus grave lors de l'administration du médicament dans les aliments.

Étude du gavage de un mois chez le rat

Au cours d'une étude préliminaire dans le but d'évaluer la toxicité sur un organe spécifique, on a

administré le chlorhydrate de cétirizine à des rats (10 rats de chaque sexe par dose) par gavage, pendant 1 mois, à raison de 25, 75 et 225 mg/kg/jour. À la dose de 225 mg/kg, on a observé une hausse de la concentration de l'alpha-2-globuline plasmatique et du poids du foie chez les rats mâles et femelles, une hausse de la cholestérolémie chez les rates et une stéatose hépatique accompagnée de nécrose chez les 10 rats mâles. La stéatose hépatique accompagnée de nécrose a également été observée chez 3 rats mâles traités avec 75 mg/kg. Chez les rats mâles, on n'a observé aucune élévation significative des enzymes sériques, y compris la phosphatase alcaline, la LDH, l'AST, l'ALT et la sorbitol-déshydrogénase (SDH), qui soit attribuable au traitement. On a alors réexaminé toutes les coupes de foie colorées à l'hématoxyline-éosine et au rouge O à l'huile chez les mâles et les femelles. On a observé une hypertrophie hépatique centrale ou centrolobulaire tant chez les mâles que chez les femelles aux doses de 75 et de 225 mg/kg; une stéatose hépatique chez 2 mâles à la dose de 75 mg/kg et chez 10 mâles et 1 femelle, à la dose de 225 mg/kg ainsi qu'une zone de nécrose centrolobulaire dans un lobe hépatique chez 1 mâle à la dose de 225 mg/kg. On n'a pas décelé de nécrose centrolobulaire chez les mâles à la dose intermédiaire ni chez 9 des 10 rats mâles à la dose élevée.

Étude alimentaire de quatre semaines chez le rat

Au cours d'une étude chez des rats (16 rats de chaque sexe par dose), l'administration du chlorhydrate de cétirizine dans les aliments à raison de 2, 6, 18, 54 ou 160 mg/kg/jour pendant 4 semaines a entraîné des altérations hépatiques qui se sont révélées plus importantes chez les mâles que chez les femelles, comme dans le cas des études par gavage. Aux doses de 54 et de 160 mg/kg, on a observé un gain de poids du foie chez les mâles et une hypertrophie hépatique centrolobulaire, une induction des enzymes microsomiques et une stéatose hépatique centrale et centrolobulaire chez les mâles et les femelles. On a observé d'autres modifications telle une baisse de la consommation d'aliments chez les femelles aux doses de 18 (94,3 %), 54 (94,7 %) et 160 (92,1 %) mg/kg et une baisse du gain pondéral chez les mâles et les femelles à la dose de 160 mg/kg. On a observé une légère hausse de l'érythropoïèse dans la rate qui se caractérisait par une hausse des paramètres érythrocytaires et leucocytaires, une hausse du poids de la rate et une hyperplasie minimale de la pulpe rouge splénique chez les rats mâles, particulièrement aux doses de 54 et de 160 mg/kg. Cependant, on n'a décelé aucune altération microscopique de la moelle osseuse.

Étude de réversibilité de quatre semaines chez le rat

Afin de déterminer la réversibilité des altérations hépatiques chez le rat, on a administré le chlorhydrate de cétirizine à des mâles et à des femelles (30 de chaque sexe par dose) en l'ajoutant aux aliments, à raison de 40 ou 160 mg/kg/jour, pendant 4 semaines suivies d'une période de repos thérapeutique de 4 et de 13 semaines, respectivement. Après 4 semaines de traitement avec chlorhydrate de cétirizine, on a observé des altérations hépatiques ou des altérations apparentées, semblables à celles que l'on avait observées dans les études antérieures sur la toxicité chez le rat. Après la période de repos de 4 semaines, on a évalué les constantes biochimiques plasmatiques, le taux de lipides hépatiques, le degré d'activité des enzymes microsomiques qui métabolisent le médicament ainsi que le poids du foie et on a examiné le tissu hépatique au microscope électronique pour constater que les résultats des examens microscopiques et macroscopiques du foie étaient similaires à ceux obtenus chez les témoins. Cela signifie donc que tous les effets hépatiques ou apparentés sont réversibles.

Étude de gavage de six mois chez le rat

L'administration par gavage de chlorhydrate de cétirizine à des rats (25 de chaque sexe par dose), à raison de 8, 25 ou 75 mg/kg/jour pendant 6 mois a entraîné des altérations hépatiques, soit une hypertrophie et une hausse de poids du foie, une modification des paramètres biochimiques plasmatiques (après 3 mois) et une stéatose hépatique. Les altérations étaient moins marquées après 6 mois qu'après 3 mois; de plus, les mâles ont été plus affectés que les femelles.

Des animaux ont été sacrifiés en cours d'étude (à 3 mois), et on a observé une hypertrophie hépatique chez les sujets des 2 sexes à toutes les doses. Le degré d'atteinte était lié à la dose, variant entre une altération minimale et une altération moyenne. À la dose de 75 mg/kg, on a observé chez le mâle une hausse de poids du foie. Cette même réaction a été observée aux doses de 25 et de 75 mg/kg chez les femelles. Chez un mâle ayant reçu 25 mg/kg et chez 3 mâles et 1 femelle ayant reçu 75 mg/kg, on a observé une stéatose hépatique de degré minimale à léger. La stéatose s'est associée à une légère baisse de la triglycéridémie à la dose de 75 mg/kg. On a observé une élévation du taux sérique des LDH chez les mâles à toutes les doses et chez les femelles, à la dose de 75 mg/kg.

La fréquence des cas d'hypertrophie hépatique s'est révélée plus faible après 6 mois de traitement qu'après 3 mois, alors que la fréquence de la stéatose hépatique a été similaire. Les résultats des examens au microscope électronique effectués sur des spécimens hépatiques provenant de plusieurs témoins et de plusieurs animaux traités à fortes doses a révélé une nette prolifération du réticulum endoplasmique lisse (REL) chez les mâles traités ainsi que chez 1 femelle traitée, mais à un degré moindre.

Étude de un mois chez le chien

On a administré le chlorhydrate de cétirizine par voie orale (capsules) à des chiens beagles (3 de chaque sexe par dose) à raison de 15, 45 ou 135 mg/kg/jour pendant 1 mois. Aux doses de 15 et de 45 mg, les animaux ont bien toléré le chlorhydrate de cétirizine. On n'a noté qu'une légère augmentation des cas de vomissements, soit 2,5 et 7,1 % respectivement, par rapport au groupe témoin (0,6 %). À la dose de 135 mg/kg, le médicament a entraîné une hausse de la fréquence des vomissements (17,2 %), des tremblements, du ptyalisme, de l'ataxie, un amaigrissement et une baisse de la consommation d'aliments chez 2 femelles à la fin de la période de traitement. On a observé une baisse de la densité moyenne de l'urine qui était associée à une hausse de la diurèse, une légère augmentation de la concentration moyenne de phosphatase alcaline dans le sang et une légère augmentation des alpha2-globulines chez les femelles après 4 semaines de traitement. L'examen histopathologique des tissus effectué chez tous les chiens participant à l'étude n'a révélé aucune altération associée au traitement.

Étude de six mois chez le chien

Au cours d'une étude d'une durée de 6 mois (comportant des autopsies après 3 mois), on a administré le chlorhydrate de cétirizine par voie orale (capsules) à des chiens beagles (5 de chaque sexe par dose) à raison de 8, 25 ou 75 mg/kg/jour. À la dose de 8 mg/kg administrée durant 6 mois, ce qui représente 20 fois la DCMP, les chiens ont bien toléré le chlorhydrate de cétirizine; on n'a observé qu'une légère hausse de la fréquence des vomissements (0,8 %) par rapport aux témoins (0,3 %). Aux doses de 25 et de 75 mg/kg, soit 62,5 et 187,5 fois la DCMP,

le chlorhydrate de cétirizine a entraîné une hausse de la fréquence des vomissements, soit 1,6 % et 4,0 % respectivement, ainsi qu'une baisse du gain pondéral chez les femelles, soit 27 % et 47 % respectivement, après 27 semaines de traitement. En outre, à la dose de 75 mg/kg, 1 chien mâle est mort, un autre, qui était à l'agonie, a été sacrifié au cours de l'étude. L'examen histopathologique des tissus n'a révélé aucune lésion associée au traitement.

Étude de deux semaines chez le singe

Au cours d'une étude d'une durée de 2 semaines, on a administré le chlorhydrate de cétirizine par gavage à des singes de l'espèce *Macaca cynomolgus* (1 de chaque sexe par dose) à raison de 50, 100 ou 200 mg/kg/jour. À la dose de 200 mg/kg, on a observé des vomissements, du ptyalisme et d'autres signes indicateurs d'un état d'affaiblissement. Les 2 singes traités avec cette dose de médicament ont subi un amaigrissement progressif et leur consommation d'aliments a nettement diminué au cours de la période de traitement. Un singe ayant reçu 50 mg/kg (124 g) et un autre, 100 mg/kg (183 g) de médicament, ont également perdu du poids au cours du traitement. Les examens histopathologiques ont révélé une infiltration graisseuse modérée ou minime des hépatocytes centrolobulaires chez les 2 singes ayant reçu 200 mg/kg.

Étude de quatre semaines chez le singe

Au cours d'une étude de 4 semaines, on a administré le chlorhydrate de cétirizine par gavage à des singes de l'espèce *Macaca cynomolgus* (3 de chaque sexe par dose) à raison de 17, 50 ou 150 mg/kg/jour. Chez les animaux ayant reçu 150 mg/kg, on a observé des vomissements, une tendance à adopter la position fœtale, une altération du pelage, des tremblements des membres, des mouvements de grattage anormaux et une baisse de la température corporelle. Une femelle qui recevait 150 mg/kg a été sacrifiée le 22^e jour du traitement alors qu'elle était à l'agonie. Cet animal présentait un état d'asthénie généralisée, elle avait réduit sa consommation d'aliments de beaucoup et présentait un amaigrissement global de 622 g. On a également décelé une hausse de l'urémie et des taux d'ALT et d'AST, une baisse de la calcémie et de la triglycéridémie, ainsi qu'un ralentissement de la fréquence cardiaque, associé à une arythmie sinusale marquée d'après un ÉCG effectué juste avant de sacrifier l'animal. On n'a décelé aucune anomalie microscopique due au traitement. Chez la plupart des singes ayant reçu 150 mg/kg, on a noté un amaigrissement marqué. Les résultats des analyses de laboratoire effectuées la 4^e semaine du traitement ont révélé une baisse des taux d'ornithine transcarbamylase (OCT) et de LDH chez les groupes traités avec 50 ou 150 mg/kg et une hausse de la triglycéridémie dans le groupe traité avec 150 mg/kg. On n'a décelé aucune altération du degré d'activité des enzymes microsomiques hépatiques ni aucune anomalie microscopique attribuable au traitement.

Étude de un an chez le chien

Des chiens beagles (5 de chaque sexe par dose) ont reçu le chlorhydrate de cétirizine par voie orale (en capsules) à raison de 4, 15 et 60 mg/kg/jour pendant 52 semaines. Ils ont bien toléré le traitement et n'ont manifesté aucun signe d'intoxication important. On a observé une hausse de la fréquence des vomissements proportionnelle à la dose, allant jusqu'à 6,3 % à la dose de 60 mg/kg, moins d'une heure après l'administration, à toutes les doses. On n'a observé aucun autre signe clinique relié au traitement. À l'autopsie, on a évalué le degré d'activité des enzymes hépatiques qui métabolisent les médicaments chez chacun des chiens. Jusqu'à la dose de 60 mg/kg/jour, le chlorhydrate de cétirizine n'a eu aucun effet inducteur sur les enzymes

microsomiques qui métabolisent les médicaments dans le foie ni modifié les teneurs en protéines microsomiques et l'activité du cytochrome P-450.

Étude de un an chez le singe

Des singes de l'espèce *Macaca cynomolgus* (5 de chaque sexe par dose) ont reçu par voie orale (gavage) 5, 15 ou 45 mg/kg/jour de chlorhydrate de cétirizine pendant 52 semaines; ils l'ont bien toléré et n'ont manifesté aucun signe d'intoxication. Dans tous les groupes, on a observé du ptyalisme à un degré proportionnel à la dose juste après la prise du médicament ou à l'instant même. À l'autopsie, on a mesuré le degré d'activité des enzymes hépatiques qui métabolisent le médicament chez chaque singe. Jusqu'à la dose de 45 mg/kg/jour, REACTINE^{MD} (chlorhydrate de cétirizine) n'a pas entraîné d'induction des enzymes microsomiques qui métabolisent le médicament dans le foie ni modifié les teneurs en protéines microsomiques et l'activité du cytochrome P-450.

Carcinogénicité

Étude de deux ans chez la souris

L'administration alimentaire de chlorhydrate de cétirizine à des souris (52/sexe/dose), à raison de 1, 4 ou 16 mg/kg/jour pendant 104 semaines, n'a montré aucun potentiel carcinogène; ces doses sont 40 fois supérieures à la dose maximale quotidienne étudiée chez l'humain (20 mg).

Étude de deux ans chez le rat

L'administration alimentaire de chlorhydrate de cétirizine à des rats (50/sexe/dose), à raison de 3, 8 ou 20 mg/kg/jour pendant 104 semaines, n'a montré aucun potentiel carcinogène; ces doses sont 50 fois supérieures à la dose maximale quotidienne étudiée chez l'humain. Les seuls signes décelés à l'examen au microscope, lesquels étaient de nature non carcinogène mais reliés au traitement, étaient une tendance à la hausse de la fréquence de la vacuolisation centrolobulaire et de l'accumulation graisseuse dans le foie chez les rats mâles aux doses de 8 et de 20 mg/kg, ainsi qu'une légère hausse de la fréquence d'ulcération de la paroi non glandulaire de l'estomac chez les femelles, qui n'était pas liée à la dose.

Tératologie et reproduction

Étude de reproduction et de fertilité chez la souris

On a administré le chlorhydrate de cétirizine par gavage à raison de 0, 4, 16 et 64 mg/kg/jour à des groupes de souris COBS CD-1, soit 20 mâles et 40 femelles, au cours d'une étude sur la reproduction et la fertilité. On n'a observé aucun effet sur la fertilité des mâles et des femelles ni sur leur capacité de reproduction non plus que sur le développement des ratons de 2 générations après l'administration de doses allant jusqu'à 16 mg/kg, soit 40 fois la dose clinique maximale présumée (DCMP) qui est de 20 mg.

Tératologie

Étude de tératologie chez la souris

On a administré le chlorhydrate de cétirizine par gavage à raison de 6, 24 et 96 mg/kg/jour à des groupes de 30 souris femelles de souche COBS CD-1 du 6e au 15e jour de la gestation, après des

accouplements échelonnés, sans provoquer d'effet toxique pour l'embryon ou pour le fœtus, ni d'effet tératogène.

Étude de tératologie chez le rat

On a administré le chlorhydrate de cétirizine par gavage à raison de 8, 25, 75 et 225 mg/kg/jour à des rates Sprague Dawley qui venaient de s'accoupler (soit 25 – 26 rates par dose du 6^e au 15^e jour de la gestation. Le chlorhydrate de cétirizine n'a eu aucun effet tératogène. La fréquence des malformations importantes ne s'est pas révélée proportionnelle à la dose. Deux des fœtus présentant de telles malformations étaient des avortons; à la dose de 8 mg/kg, on a observé une agnathie avec déplacement des yeux et des oreilles et une microphtalmie gauche et à la dose de 225 mg/kg, une microphtalmie gauche. Or, les données limitées dont on disposait en archives pour cette espèce de rats (1225 à 2800 fœtus) ne comportaient aucun cas d'agnathie ni de microphtalmie). Par contre, ce genre de malformation a été observé à faible fréquence chez des rats CD témoins. La dose de 25 mg/kg n'a produit aucun effet toxique sur les mères, alors que la dose n'ayant aucun effet toxique sur l'embryon ni le fœtus serait d'environ 8 mg/kg; toutefois, cette donnée n'est pas définitive. À la dose de 8 mg/kg, on a observé une légère hausse de la fréquence des cas de réduction de l'ossification des os pariétaux, de l'os interpariétal et de l'os hyoïde de la tête par rapport aux animaux témoins. Cependant, cette fréquence s'est quand même maintenue dans les limites de la normale.

Étude de tératologie chez le lapin

On a administré le chlorhydrate de cétirizine par gavage à raison de 15, 45 et 135 mg/kg/jour à des lapines albinos New Zealand qui venaient de s'accoupler (soit 16 lapines par dose pour les doses de 15 et 45 mg/kg; 18 lapines par dose à la dose de 135 mg/kg et 17 témoins) du 6^e jour au 18^e jour de la gestation, pour ne déceler aucun effet tératogène. Jusqu'à la dose de 15 mg/kg, on n'a constaté aucun effet toxique maternel ni embryo-fœtal; cette dose correspond à 37,5 fois la DCMP. À cette même dose de 15 mg/kg, on a observé une légère baisse du gain de poids chez la mère en période post-thérapeutique.

Conclusion

Les anomalies décrites ci-dessus que l'on a d'ailleurs observées de façon irrégulière dans tous les groupes traités avec le chlorhydrate de cétirizine ne se sont pas révélées proportionnelles à la dose. En outre, ce genre d'anomalie se produit de façon spontanée chez les animaux non traités. Enfin, un bon nombre des anomalies observées se sont produites chez de petits fœtus, à des doses ayant exercé un effet toxique chez la mère. Par conséquent, on ne peut pas éliminer la possibilité d'une relation de cause à effet avec le chlorhydrate de cétirizine.

Étude sur le développement péri- et post-natal chez la souris

On a administré le chlorhydrate de cétirizine par gavage à des groupes de 32 souris femelles de souche COBS CD-1 après accouplements échelonnés, à raison de 0, 6, 24 et 96 mg/kg/jour, du 15^e jour de la gestation jusqu'au moment où les animaux ont été sacrifiés, soit le 21^e jour après la mise bas (au sevrage) ou encore, peu de temps après.

Aux doses de 6 et 24 mg/kg/jour, soit 60 fois la DCMP, le chlorhydrate de cétirizine administrée du 15^e jour de la gestation jusqu'au sevrage des petits n'a entraîné aucun effet défavorable sur la période périnatale ni sur le développement de la progéniture. À la dose de 96 mg/kg, Le

chlorhydrate de cétirizine a entraîné certains effets chez la mère. On a décelé également une baisse du poids des nouveau-nés du 4^e au 21^e jour de l'allaitement.

Mutagenicité

On a étudié le potentiel mutagène de chlorhydrate de cétirizine *in vitro* sur des cellules non mammaliennes, de même que sur des cellules de mammifères *in vitro* et *in vivo*. Le chlorhydrate de cétirizine n'a exercé aucun effet mutagène.

Sommaire toxicologique

À l'issue des études portant sur la toxicité à moyen terme du médicament administré par voie orale à des rongeurs, on a observé que les principaux signes étaient de nature hépatique, soit une hypertrophie des hépatocytes, une prolifération du réticulum endoplasmique lisse (REL), une induction de l'activité des enzymes microsomiques, une hausse du poids du foie, une stéatose hépatique, une nécrose hépatique, une hausse ou une baisse de la triglycéridémie et une hausse de l'ALT, de l'OCT et de la LDH sériques. Parmi ces observations, la prolifération du REL et l'induction des enzymes microsomiques ainsi que l'hypertrophie hépatique suivie d'une hausse de poids du foie constituent probablement une réaction pharmacocinétique au chlorhydrate de cétirizine plutôt qu'un effet toxique. Les signes d'hépatotoxicité, soit la stéatose et la nécrose hépatiques ainsi que l'altération des constantes biologiques, seraient reliés à une métabolisation hépatique marquée de chlorhydrate de cétirizine chez le rongeur. On a calculé que la marge d'innocuité nécessaire pour éviter tout effet hépatotoxique chez le rongeur se situe entre 20 et plus de 370 fois la DCMP de 20 mg, en fonction de l'espèce animale, de la voie d'administration et de la durée du traitement.

On n'a observé aucun signe hépatique de ce genre chez des chiens ayant reçu le chlorhydrate de cétirizine par voie orale pendant 1 mois à des doses allant jusqu'à 338 fois la DCMP ou à des doses allant jusqu'à 188 et 150 fois la DCMP administrées durant 6 mois et 1 an respectivement. On n'a pas observé non plus d'altération hépatique chez des singes de l'espèce *Macaca cynomolgus* après l'administration de chlorhydrate de cétirizine pendant 1 mois et 1 an à des doses équivalant à 375 et 112,5 fois la DCMP, respectivement.

L'administration de chlorhydrate de cétirizine dans les aliments à des souris à des doses allant jusqu'à 16 mg/kg/jour, soit 40 fois la DCMP et à des rats à des doses allant jusqu'à 20 mg/kg/jour, soit 50 fois la DCMP, pendant 104 semaines, n'a donné aucun signe de potentiel carcinogène.

Une nouvelle analyse des données n'a révélé aucun effet indésirable sur la viabilité embryofœtale, sur le poids ou la morphologie de la progéniture à la suite de l'administration de doses toxiques à la mère (volet II) dans des études de toxicité pratiquées chez le rat (225 mg/kg/jour, soit 563 fois la dose clinique maximale étudiée), chez le lapin (135 mg/kg/jour, soit 338 fois la dose clinique maximale étudiée) et chez la souris (96 mg/kg/jour, soit 240 fois la dose clinique maximale étudiée).

La cétirizine est un métabolite important de l'hydroxyzine chez l'humain (50 mg d'hydroxyzine = 20 mg de cétirizine). L'expérience de longue durée sur l'hydroxyzine est donc aussi une indication de l'innocuité de la cétirizine durant la grossesse. En 30 ans d'usage clinique, l'hydroxyzine ne s'est associée à aucune hausse du taux de malformations congénitales, quelles qu'elles soient, au-delà de la normale prévisible. Par conséquent, l'humain a été exposé à la cétirizine pendant plus de 30 ans sans que l'on puisse observer le moindre signe d'effet tératogène relié à ce composé ou à sa molécule mère. Les effets de l'hydroxyzine durant la grossesse ont fait l'objet d'une vaste étude épidémiologique (*The Collaborative Perinatal Project*). À l'issue de cette étude, on n'a observé aucune augmentation du taux de malformations congénitales consécutive à la prise d'hydroxyzine.

Le seul autre effet signalé pendant la gestation a été observé en laboratoire chez des guenons rhésus qui ont avorté après avoir reçu de 5 à 12 mg/kg d'hydroxyzine. Trois avortements et deux naissances normales ont été produits à la suite de l'administration de 5 à 12 mg/kg durant l'organogenèse. On sait que cette espèce de singe est sujette aux avortements. L'absence de témoins comparatifs et l'étude de 5 animaux seulement interdit d'établir quelque lien de causalité que ce soit avec l'hydroxyzine.

RÉFÉRENCES

1. Bousquet J, Duchateau J, *et al.* Improvement of quality of life by treatment with cetirizine in patients with perennial allergic rhinitis as determined by a French version of the SF-36 questionnaire. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98(2):309-316.
2. Burtin B, Duchateau J, Pignat JC, Donnelly F, Bousquet J. Further improvement of quality of life by cetirizine in perennial allergic rhinitis as a function of treatment duration. *J Invest Allergy Clin Immunol* 2000; 10(2): 66-70.
3. Day JH, Briscoe M, Rafeiro E, Chapman D, Kramer B. Comparative onset of action and symptom relief with cetirizine, loratadine, or placebo in an environmental exposure unit in subjects with seasonal allergic rhinitis: confirmation of a test system. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology* 2001; 87: 474-481.
4. Go MJT, Wuite J, Arendt C, Bernheim J. Double-blind, placebo-controlled comparison of cetirizine and terfenadine in chronic idiopathic urticaria. *Acta Ther* 1989; 15(1):77-86.
5. Howarth PH, Stern M, Roi L, Reynolds R, Bousquet J. Double-blind, placebo-controlled study comparing the efficacy and safety of fexofenadine hydrochloride (120 and 180 mg once daily) and cetirizine in seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 927-33.
6. Hyo S, Fujieda S, Kawada R, Kitazawa S, Takenaka H. The efficacy of short-term administration of 3 antihistamines vs. placebo under natural exposure to Japanese cedar pollen. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2005; 94: 457-464.
7. Juhlin L, Arendt C. Treatment of chronic urticaria with cetirizine dihydrochloride non-sedating antihistamine. *Br J Dermatol* 1988; 119(1):67-72.
8. Juhlin L, De Vos C, Rihoux JP. Inhibiting effect of cetirizine on histamine-induced and 48/80-induced wheals and flares, experimental dermographism, and cold-induced urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1987; 80(4):599-602.
9. Kontou-Fili K, Paleologos G, Herakleous M. Suppression of histamine-induced skin reactions by loratadine and cetirizine diHCl. *Eur J Clin Pharmacol* 1989; 36:617-9.
10. Matzke GR, Yeh J, Awni WM, Halstenson CE, Chung M. Pharmacokinetics of cetirizine in the elderly and patients with renal insufficiency. *Ann Allergy* 1987; 59(6 Pt 2):25-30.
11. Murray JJ, Nathan RA, Bronsky EA, Olufade, AO, Chapman, D, Kramer B. Comparative Evaluation of Cetirizine in the Management of Seasonal Allergic Rhinitis: Impact on Symptoms, Quality of Life, Productivity, and Activity Impairment. *Allergy and Asthma Proc.* 2002; 23(6): 391-398.

12. Noonan MJ, Raphael GD, et al: The health-related quality of life effects of once-daily cetirizine HCl in patients with seasonal allergic rhinitis: A randomized double-blind, placebo-controlled trial. *Clinical & Experimental Allergy* 2003; 33(3):351-358.
13. Panayotopoulos SM, Panayotopoulou ES. Efficacy of cetirizine in the treatment of seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *Ann Allergy* 1990; 65(2):146-8.
14. Seidel WF, Cohen S, Bliwise NG, Dement WC. Cetirizine effects on objective measures of daytime sleepiness and performance. *Ann Allergy* 1987; 59(6 Pt 2):58-62.
15. Snyder SH, Snowman AM. Receptor effects of cetirizine. *Ann Allergy* 1987; 59(6 Pt 2): 4-8.
16. Wang DY, Hanotte F, De Vos C, Clement P. Effect of cetirizine, levocetirizine, and dextrocetirizine on histamine-induced nasal response in healthy adult volunteers. *Allergy* 2001; 56: 339-343.
17. Wood SG, John BA, Chasseaud LF, Yeh J, Chung M. The metabolism and pharmacokinetics of ¹⁴C-cetirizine in humans. *Ann Allergy* 1987; 59(6 Pt 2):31-4.
18. Monographie de produit REACTINE^{MD}, Soins-santé grand public McNeil, division de Johnson & Johnson inc. Markham, Canada. Date de révision : 22 mars 2019, numéro de contrôle : 221177.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

pms-CETIRIZINE

Comprimés de chlorhydrate de cétirizine, USP

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de pms-CETIRIZINE 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 pms-CETIRIZINE. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

pms-CETIRIZINE est indiqués chez les adultes et les enfants de 12 ans et plus pour le soulagement rapide de 24 heures des symptômes nasaux et non nasaux causés par les allergies saisonnières (rhume des foins : arbres, plantes herbacées, pollen et herbe à poux) et les allergies annuelles (p. ex., poussière, phanères d'animaux et moisissure), y compris : éternuements, rhinorrhée, écoulement post-nasal, congestion/obstruction nasale, picotements oculaires, larmolement, démangeaison au nez/à la gorge, et démangeaison et urticaire due aux réactions allergiques cutanées.

Les effets de ce médicament :

Vos symptômes d'allergies sont tous simplement la réaction exagérée de votre corps qui tente de vous protéger contre des allergènes comme ceux de la poussière, de l'herbe à poux, le pollen des arbres et des graminées, des phanères d'animaux ou encore la moisissure. Lorsque votre corps est exposé à ces allergènes, il produit une substance appelée « histamine » qui va se fixer à des récepteurs spécifiques de l'histamine dans la peau et d'autres tissus du corps. Ces phénomènes provoquent les picotements oculaires, le larmolement, les éternuements et l'écoulement nasal. pms-CETIRIZINE contribue à soulager vos symptômes d'allergie en bloquant ces sites de liaison des récepteurs avant que l'histamine ne s'y fixe, prévenant ou réduisant ainsi un bon nombre de symptômes d'une réaction allergique. pms-CETIRIZINE possède aussi des propriétés anti-inflammatoires qui aident à réduire l'inflammation et les symptômes connexes, y compris la rougeur et l'urticaire (éruption accompagnées de démangeaisons et d'irritation).

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Ne prenez pas pms-CETIRIZINE si vous :

- êtes allergique (hypersensible) au chlorhydrate de cétirizine l'hydroxyzine, aux dérivés de la pipérazine, ou à tout autre ingrédient de pms-CETIRIZINE;
- souffrez d'une maladie rénale graves.

L'ingrédient médicinal est :

Chlorhydrate de cétirizine

Les ingrédients non médicinaux sont :

Amidon de maïs, dioxyde de titane, hypromellose, lactose monohydraté, polyéthylène glycol, povidone et stéarate de magnésium.

Les formes posologiques sont :

Comprimés : 20 mg.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

AVANT de prendre pms-CETIRIZINE, veuillez consulter votre médecin ou votre pharmacien s vous :

- souffrez d'une maladie du foie ou des reins;
- êtes enceinte ou avez l'intention de le devenir;
- allaitez ou prévoyez le faire;
- avez 65 ans ou plus.

Conduite et utilisation de machines:

pms-CETIRIZINE peut causer de la somnolence. En présence de somnolence, ne pas conduire ni prendre les commandes de machines.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Les éléments suivants peuvent interagir avec pms-CETIRIZINE :

- l'alcool;
- autres sédatifs comme : médicaments contre l'anxiété, aide-sommeil, les antihistaminiques, antidépresseurs, relaxants musculaires et analgésiques.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

pms-CETIRIZINE peut être pris avec ou sans aliments.

Dose habituelle :

Enfants de 12 ans et plus et adultes : une comprimé une fois par jour

pms-CETIRIZINE ne doit pas être pris par :

- **adultes de 65 ans et plus;**
- **patients qui souffrent d'une maladie du foie ou des reins;**
- **enfants de moins de 12 ans.**

Surdose :

Si vous croyez avoir pris trop de pms-CETIRIZINE, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même si vous ne présentez pas de symptômes.

Les symptômes d'un surdosage incluant : confusion, diarrhée, étourdissements, somnolence, mal de tête, fatigue, sensation d'inconfort, pupille dilatée, démangeaisons, agitation, sédation, diminution du niveau de conscience, battements de cœur rapides, hypertension, tremblements et incapacité à uriner. De l'hyperactivité et une léthargie sévère ont été observées chez les enfants.

Dose oubliée :

Si vous oubliez de prendre une dose prévue, ne vous en faites pas; prenez-la lorsque vous vous en rendez compte. Ne prenez pas plus d'une dose par période de 24 heures

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Les effets secondaires peuvent inclure :

- céphalées
- somnolence, fatigue
- sécheresse de la bouche
- perte de goût
- nausées
- étourdissements
- troubles du sommeil (insomnie)
- douleur ou enflure oculaire
- vision floue
- dysfonction érectile

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme/effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Uniquement si l'effet est sévère	Dans tous les cas	
TRÈS RARE			
Agitation, agressivité		✓	
Réaction allergique : éruption cutanée, urticaire, gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer			✓
Difficulté à uriner		✓	
Hallucination : voir ou entendre des choses qui ne sont pas réelles			✓
Problèmes hépatiques: jaunissement de la peau ou des yeux		✓	
Problèmes de mémoire, perte de mémoire partielle ou totale		✓	
Nouvelle éruption cutanée ou démangeaisons après l'arrêt du médicament		✓	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme/effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Uniquement si l'effet est sévère	Dans tous les cas	
Agitation accompagnée d'augmentation des mouvements		✓	
Réaction cutanée sévère: éruption cutanée avec petits boutons et rougeur sur les plis cutanés, le tronc et les bras, avec ou sans fièvre			✓

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise de pms-CETIRIZINE, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conservez entre 15 °C et 30 °C.
Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé en :

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Pour en savoir davantage au sujet de pms-CETIRIZINE, vous pouvez :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour le consommateur. Ce document est publié sur le site Web de Santé Canada (<https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/switchlocale.do?lang=fr&url=t.search.recherche>), ou en communiquant avec le promoteur, Pharmascience inc., au 1-888-550-6060.

Ce dépliant a été rédigé par :

Pharmascience inc.

Montréal, Québec

H4P 2T4

www.pharmascience.com

Dernière révision : 13 juillet 2020