

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrNOVO-CETIRIZINE (dichlorhydrate de cétirizine)

Comprimés dosés à 20 mg

Inhibiteur des récepteurs H₁ de l'histamine

Novopharm Limitée
30, Novopharm Court
Toronto (Ontario)
Canada M1B 2K9

Date de rédaction :
Le 4 septembre 2008

Numéro de contrôle de la présentation : 118893

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	3
EFFETS INDÉSIRABLES	5
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	9
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	10
SURDOSAGE	10
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	11
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	13
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	13
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	14
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	14
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	18
TOXICOLOGIE	24
RÉFÉRENCES	34
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	39

PrNOVO-CETIRIZINE
(dichlorhydrate de cétirizine)

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicinaux d'importance clinique
Orale	Comprimés à 20 mg	Lactose <i>Pour une liste complète, reportez-vous à la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.</i>

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Adultes et enfants de 12 ans et plus : NOVO-CETIRIZINE (dichlorhydrate de cétirizine) est indiqué pour soulager rapidement les symptômes nasaux et non nasaux associés à la rhinite allergique saisonnière et apériodique (éternuements, rhinorrhée, écoulement post-nasal, congestion/obstruction nasale, larmoiement, rougeur des yeux, démangeaison au nez/à la gorge) et à l'urticaire idiopathique chronique (démangeaisons et l'urticaire).

CONTRE-INDICATIONS

NOVO-CETIRIZINE (dichlorhydrate de cétirizine) est contre-indiqué chez les patients hypersensibles à ce médicament ou à sa molécule-mère, l'hydroxyzine, chez les patients présentant une hypersensibilité à l'un des composants du produit, et chez ceux souffrant d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine inférieure à 10 mL/min).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Activités nécessitant de la vigilance : On n'a relevé aucun signe d'altération à l'issue des évaluations objectives de la fonction cognitive, de la capacité motrice et du temps d'endormissement chez des volontaires en bonne santé après la prise du dichlorhydrate de cétirizine. Cependant, au cours des essais cliniques, on a observé certains effets sur le SNC, en particulier de la somnolence. En présence de somnolence, ne pas conduire ni prendre les commandes d'une machine et éviter d'utiliser NOVO-CETIRIZINE avec des sédatifs car cela peut réduire davantage la vigilance et altérer encore plus la performance du SNC (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Populations particulières

Grossesse : L'administration par voie orale de doses 60, 188 et 133 fois plus élevées que la dose maximale étudiée chez l'humain à des souris, à des rats et à des lapins, respectivement, n'a eu aucun effet tératogène. Chez la souris, l'administration de doses 10 et 40 fois plus élevées que la dose maximale recommandée chez l'humain à des femelles et à des mâles, respectivement, n'a entraîné aucun effet sur la reproduction ni sur la fertilité. Chez les femelles de cette même espèce, l'administration par voie orale d'une dose 60 fois supérieure à la dose maximale étudiée chez l'humain n'a pas eu d'incidence sur la parturition ni sur la lactation. Même si les études chez l'animal n'ont pas fait ressortir d'effets indésirables durant la gravidité à la suite de l'administration de doses très élevées, on doit se garder de prédire la réponse chez l'humain à partir des résultats de ces études. On ne dispose pas d'études comparatives appropriées chez la femme enceinte. Par conséquent, tant qu'on ne disposera pas de ces données, les femmes enceintes doivent s'abstenir de prendre NOVO-CETIRIZINE (dichlorhydrate de cétirizine), à moins d'avis contraire du médecin.

Allaitement : Des études menées chez des beagles indiquent qu'environ 3 % de la dose est excrétée dans le lait maternel. Comme on ne connaît pas le taux d'excrétion du médicament dans le lait de la femme qui allaite, elle devrait s'abstenir de prendre le dichlorhydrate de cétirizine, sauf sur les conseils d'un médecin.

Pédiatrie : À moins d'avis contraire du médecin, on ne doit pas administrer le dichlorhydrate de cétirizine à un enfant de moins de 2 ans (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Gériatrie : Des patients âgés de 65 ans et plus ont bien toléré le dichlorhydrate de cétirizine. La clairance du dichlorhydrate de cétirizine diminue proportionnellement à celle de la créatinine. Chez les patients qui présentent une réduction de la clairance de la créatinine (c.-à-d. chez ceux qui ont une dysfonction rénale modérée), on recommande d'amorcer le traitement avec 5 mg par jour (voir PHARMACOCINÉTIQUE HUMAINE).

On a observé quelques cas d'anomalie des résultats d'analyse de la fonction hépatique (hausse du taux des transaminases) au cours du traitement par le dichlorhydrate de cétirizine. La fréquence de ces anomalies a été de 1,6 % dans les essais à court terme et de 4,4 % dans les essais d'une durée de 6 mois. Ces élévations de la concentration des enzymes hépatiques, principalement de l'ALAT, se sont révélées habituellement réversibles. On n'a observé aucun cas d'ictère ni d'hépatite. On ne connaît pas encore la portée clinique de ces élévations. On doit donc faire preuve de prudence au moment d'administrer ce médicament aux personnes souffrant d'une maladie hépatique. Chez les patients qui présentent une dysfonction hépatique modérée, on recommande d'amorcer le traitement avec 5 mg par jour.

Personnes asthmatiques : Des patients légèrement ou modérément asthmatiques ont bien toléré le dichlorhydrate de cétirizine sans aggraver leurs symptômes asthmatiques.

EFFETS INDÉSIRABLES

Effets indésirables au médicament déterminés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés avec les taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements que les essais cliniques fournissent sur les effets indésirables d'un médicament sont utiles pour déterminer les événements indésirables associés aux médicaments, et pour en évaluer les taux approximatifs.

Au cours des essais cliniques (réalisés au Canada et dans d'autres pays), on a évalué le dichlorhydrate de cétirizine chez plus de 6 000 patients traités avec des doses quotidiennes allant de 5 à 20 mg. Les effets indésirables le plus souvent observés ont été la céphalée et la somnolence (voir paragraphe ci-dessous). La fréquence des céphalées a été similaire avec le dichlorhydrate de cétirizine et le placebo. La fréquence de la somnolence accompagnant la prise du dichlorhydrate de cétirizine s'est révélée proportionnelle à la dose et le plus souvent légère ou modérée. Le profil des effets indésirables observés chez les enfants révèle une fréquence moindre de somnolence.

L'incidence de somnolence signalée au cours d'essais contre placebo qui visaient à évaluer l'efficacité de la cétirizine ne doit pas être interprétée de manière erronée car ces essais n'ont pas été conçus ni exécutés en vue d'évaluer la somnolence ou l'absence de somnolence. Plusieurs études contre placebo incluant des tests objectifs et subjectifs chez des volontaires en bonne santé ont démontré que le dichlorhydrate de cétirizine, à des doses allant jusqu'à 10 mg, ne présentait pas de différences significatives par rapport au placebo pour ce qui est de l'altération du SNC et de l'exécution des tâches.

La plupart des effets indésirables signalés durant le traitement par le dichlorhydrate de cétirizine ont été d'intensité faible ou modérée. On n'a pas observé de différence statistiquement significative entre le dichlorhydrate de cétirizine et le placebo en ce qui a trait au taux d'abandon dû aux effets indésirables (soit 1,0 % contre 0,6 %, respectivement, dans les essais comparatifs avec placebo). Le sexe et le poids des patients n'ont pas eu d'incidence sur la fréquence des effets indésirables.

On a observé dans quelques cas une hausse du taux des transaminases hépatiques au cours du traitement avec le dichlorhydrate de cétirizine. Ces élévations ont été passagères et réversibles et ne se sont pas accompagnées de signes d'ictère ou d'hépatite, ni d'autres manifestations cliniques.

Les Tableaux 1 et 2 énumèrent les effets indésirables qui ont été observés à une fréquence supérieure à 1/50 (2 %) au cours des essais cliniques.

TABLEAU 1. EFFETS INDÉSIRABLES OBSERVÉS À L'ISSUE DES ESSAIS COMPARATIFS ENTRE UN PLACEBO ET REACTINE (DOSE MAXIMALE DE 10 mg) À UNE FRÉQUENCE ÉGALE OU SUPÉRIEURE À 2 % (INCIDENCE EN %)

Effets indésirables	Dichlorhydrate de cétirizine (n = 3 260)	Placebo (n = 3 061)	Différence de pourcentage
Maux de tête	7,42	8,07	(0,65)*
Sécheresse de la bouche	2,09	0,82	1,27
Somnolence	9,63	5,00	4,63

(*) = fréquence supérieure dans le groupe témoin.

TABLEAU 2. EFFETS INDÉSIRABLES OBSERVÉS À L'ISSUE DES ESSAIS AMÉRICAINS AYANT COMPARÉ UN PLACEBO AVEC REACTINE (DOSE QUOTIDIENNE TOTALE DE 20 mg), À UNE FRÉQUENCE ÉGALE OU SUPÉRIEURE À 2 % (INCIDENCE EN %)

Effets indésirables	Dichlorhydrate de cétirizine à 20 mg (n = 272)	Placebo (n = 671)	Différence de pourcentage
Somnolence	23,9	7,7	16,2
Maux de tête	16,5	18,8	(2,3)*
Sécheresse de la bouche	7,7	1,5	6,2
Fatigue	7,0	2,4	4,6
Nausées	2,9	4,2	(1,3)*

(*) = fréquence supérieure dans le groupe témoin.

On a observé les effets suivants dans de rares cas (fréquence égale ou inférieure à 2 %) lors d'essais cliniques réalisés à l'échelle internationale sur le dichlorhydrate de cétirizine portant sur 3 982 patients, dont un essai en mode libre d'une durée de 6 mois, sans toutefois établir de lien de causalité entre ces effets et le dichlorhydrate de cétirizine.

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

Système nerveux autonome : anorexie, rétention urinaire, bouffées vasomotrices, augmentation de la salivation.

Appareil cardiovasculaire : palpitations, tachycardie, hypertension, arythmie, insuffisance cardiaque.

Systèmes 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, ptosis, troubles d'élocution, fasciculations, déficits du champ visuel.

Système endocrinien : troubles thyroïdiens.

Appareil digestif : nausée, pharyngite, stimulation de l'appétit, dyspepsie, douleurs abdominales, diarrhée, météorisme, constipation, vomissements, stomatite ulcéreuse, affections de la langue, aggravation de caries dentaires, stomatite, coloration de la langue, œdème de la langue, gastrite, hémorragies rectales, hémorroïdes, méléna, anomalies de la fonction hépatique.

Appareil urinaire : polyurie, infection urinaire, cystite, dysurie, hématurie, urine anormale.

Appareil auditif et vestibulaire : mal d'oreille, acouphènes, surdité, ototoxicité.

Métabolisme et nutrition : soif, œdème, déshydratation, diabète sucré.

Appareil locomoteur : myalgie, arthralgie, affections osseuses, arthrose, tendinites, arthrite, faiblesse musculaire.

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

Mécanisme de résistance : ralentissement des processus de guérison, herpès, infection, mycose, infection virale.

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

Appareil reproducteur : dysménorrhée, troubles menstruels, douleurs mammaires, saignements intermenstruels, leucorrhée, ménorragie, grossesse non désirée, vaginite, troubles testiculaires.

Système réticulo-endothélial : lymphadénopathie.

Peau : prurit, éruption, affection cutanée, sécheresse de la peau, urticaire, acné, dermatite, éruption érythémateuse, augmentation de la sudation, alopécie, œdème angioneurotique, furonculose, éruption bulleuse, eczéma, hyperkératose, hypertrichose, réaction de photosensibilité, éruption maculo-papuleuse, séborrhée, purpura.

Organes sensoriels : dysgueusie, agueusie, parosmie.

Organe de la vue : anomalie oculaire, anomalie de la vision, douleurs oculaires, conjonctivite, xérophtalmie, glaucome, hémorragie oculaire.

Organisme entier : gain de poids, lombalgie, malaise, douleur, douleur thoracique, fièvre, asthénie, œdème généralisé, œdème périorbitaire, œdème périphérique, tremblements, œdème des jambes, œdème du visage, bouffées vasomotrices, gonflement de l'abdomen, réaction allergique, polypes nasaux.

Les effets indésirables observés chez les enfants sont de même nature que chez les adultes. On rapporte cependant une fréquence moindre de somnolence chez les enfants (3,7 % pour l'ensemble des patients comparativement à 0,84 % pour le placebo) et des taux élevés de douleurs abdominales, de pharyngite, de toux et d'épistaxis (voir Tableau 3).

Les effets indésirables observés à une fréquence égale ou supérieure à 1 % chez des enfants âgés de 6 mois à 12 ans, dans le cadre des essais cliniques ou pharmacocliniques comparatifs avec placebo, sont :

TABLEAU 3 EFFETS INDÉSIRABLES OBSERVÉS LE PLUS SOUVENT DANS LE CADRE DES ESSAIS COMPARATIFS AVEC PLACEBO CHEZ L'ENFANT

Effets indésirables	Placebo (n=239)	Cétirizine à 5 mg (n = 161)	Cétirizine à 10 mg (n = 144)
Maux de tête	10,9	11,2	12,5
Douleur abdominale	2,1	4,4	6,3
Pharyngite	3,8	6,2	4,2
Toux	3,4	4,4	3,5
Épistaxis	2,5	3,7	2,8
Somnolence	0,8	1,9	4,2
Nausées	2,1	1,9	4,2

Effets indésirables peu courants observés dans les essais cliniques (< 1 %)

On a observé un gain pondéral chez 0,4 % des patients traités à la cétirizine au cours des essais comparatifs avec placebo. À l'issue d'une étude en mode libre d'une durée de 6 mois, le gain pondéral moyen a été de 2,8 % après 20 semaines, sans autre augmentation après 26 semaines.

Dans le cadre d'un essai comparatif avec placebo d'une durée de 6 semaines, réalisé auprès de 186 patients souffrant de rhinite allergique et légèrement ou modérément asthmatiques, l'administration univoque d'une dose de 10 mg de dichlorhydrate de cétirizine a soulagé les symptômes de rhinite sans modifier la fonction respiratoire. Cette étude corrobore l'innocuité du dichlorhydrate de cétirizine chez les patients légèrement ou modérément asthmatiques qui souffrent de rhinite allergique.

Résultats hématologiques et biologiques anormaux

On a observé dans quelques cas une hausse du taux des transaminases hépatiques au cours du traitement avec le dichlorhydrate de cétirizine. Ces élévations ont été passagères et réversibles.

Effets indésirables à un médicament déterminés à la suite de la surveillance après commercialisation

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

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Les essais réalisés sur la prise concomitante d'alcool ou de diazépam avec le dichlorhydrate de cétirizine révèlent que ce dernier ne potentialise pas les altérations de la fonction cognitive et de la capacité motrice engendrées par ces deux substances.

Interactions médicament-médicament

On n'a pas observé d'interactions médicamenteuses d'importance clinique avec la théophylline, le dichlorhydrate de pseudoéphédrine, la cimétidine, l'érythromycine et le kétoconazole. D'après les données épidémiologiques, on ne devrait pas s'attendre à une interaction avec d'autres macrolides ou d'autres antifongiques imidazolés. Dans les essais cliniques, la prise du dichlorhydrate de cétirizine avec les agents suivants a été bien tolérée : bêta-adrénergiques, anti-inflammatoires non stéroïdiens, contraceptifs oraux, analgésiques narcotiques, corticostéroïdes, inhibiteurs des récepteurs H₂, céphalosporines, pénicillines, hormones thyroïdiennes et diurétiques thiazidiques. En présence de somnolence, éviter d'utiliser du dichlorhydrate de cétirizine avec des sédatifs car cela peut réduire encore davantage la vigilance et altérer encore davantage la performance du SNC (voir Activités nécessitant de la vigilance).

Compte tenu : (1) de sa métabolisation relativement faible, (2) de son absence d'effet sur les intervalles QT corrigés à une concentration plasmatique équivalant à 3 fois la concentration thérapeutique maximale, et (3) de l'absence apparente d'interactions avec le kétoconazole et l'érythromycine, il est peu probable que le dichlorhydrate de cétirizine ait des interactions d'importance clinique avec d'autres macrolides, comme la clarithromycine, ou d'autres antifongiques imidazolés, comme l'itraconazole, chez les patients dont les fonctions rénale et hépatique sont normales. Même si, à l'heure actuelle, on ne dispose pas de données sur ces autres agents, il n'y a pas de preuve épidémiologique (la base de données sur l'innocuité réunit 6 490 patients ayant participé aux essais cliniques aux États-Unis et au Canada) d'interactions entre, d'une part, les macrolides ou les antifongiques imidazolés pris par voie

orale et, d'autre part, le dichlorhydrate de cétirizine ou l'hydroxyzine. Les données épidémiologiques ne montrent pas d'augmentation des effets indésirables, cardiaques ou autres, chez les patients traités par le dichlorhydrate de cétirizine et recevant en concomitance des macrolides ou des antifongiques imidazolés.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Posologie recommandée et ajustement posologique

Clause de non-responsabilité : Novo-Cetirizine n'est offert qu'en comprimés de 20 mg; les comprimés de 5 mg et de 10 mg ne sont pas offerts par Novopharm.

Adultes et enfants de 12 ans et plus : La dose initiale recommandée de NOVO-CETIRIZINE (dichlorhydrate de cétirizine), à prendre en une seule prise par jour, avec ou sans aliments, est de 5 à 10 mg en fonction de la gravité des symptômes. Si les concentrations sans ordonnance de 5 et 10 mg ne favorisent pas la réponse escomptée, la dose peut alors être augmentée, sur prescription du médecin, jusqu'à une dose quotidienne maximale recommandée de 20 mg. Le patient peut choisir l'heure qui lui convient le mieux pour prendre son médicament, avec ou sans aliments.

Les essais cliniques réalisés jusqu'à ce jour ont porté sur des durées de traitement pouvant aller jusqu'à 6 mois. Il est donc préférable de consulter un médecin si l'on prévoit un traitement de plus longue durée.

Ne pas administrer aux enfants de moins de 12 ans, sauf sur les conseils du médecin.

Adultes de 65 ans et plus : Chez les patients qui présentent une dysfonction rénale ou hépatique modérée, on recommande d'amorcer le traitement avec une dose de 5 mg par jour.

SURDOSAGE

On a signalé des cas de surdosage avec le dichlorhydrate de cétirizine. Les symptômes observés après un surdosage avec la cétirizine sont principalement associés aux effets sur le SNC ou aux symptômes qui pourraient suggérer un effet anticholinergique. Les effets indésirables signalés après l'ingestion d'une dose au moins 5 fois supérieure à la dose quotidienne recommandée sont : confusion, diarrhée, étourdissements, fatigue, céphalée, malaise, mydriase, prurit, agitation, sédation, somnolence, stupeur, tachycardie, tremblement et rétention urinaire. En cas de surdosage aigu, on recommande le lavage d'estomac au cours des premières heures. Il s'agit par la suite d'appliquer les mesures d'appoint habituelles et d'administrer un traitement symptomatique en tenant compte de toute médication concomitante. On ne connaît aucun antidote spécifique contre NOVO-CETIRIZINE (dichlorhydrate de cétirizine). La dialyse ne permet pas d'éliminer efficacement le dichlorhydrate de cétirizine; elle sera même totalement inefficace si un agent dialysable n'a pas été absorbé en même temps que le médicament. Chez les rongeurs, la dose létale

minimale administrée par voie orale est au moins 590 fois plus élevée que la dose maximale étudiée en clinique.

Pour connaître les mesures à prendre en cas d'un surdosage, prière de communiquer avec le Centre antipoison le plus proche.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Le dichlorhydrate de cétirizine est un métabolite actif de l'hydroxyzine chez l'humain. C'est un inhibiteur des récepteurs H₁ de l'histamine qui agit contre l'allergie principalement en accaparant de façon sélective les récepteurs H₁ périphériques. Le dichlorhydrate de cétirizine se distingue des autres inhibiteurs des récepteurs H₁ de l'histamine par la présence d'un groupement d'acide carboxylique. Cette différence structurale peut expliquer partiellement la spécificité du dichlorhydrate de cétirizine que l'on a observée dans les modèles pharmacologiques, ainsi que ses propriétés pharmacocinétiques particulières chez l'humain.

Pharmacodynamique

L'effet antihistaminique du dichlorhydrate de cétirizine est bien documenté dans divers modèles, tant chez l'animal que chez l'humain. Les expériences *in vivo* menées chez l'animal ont montré un effet anticholinergique et antisérotoninergique négligeable. Les études *in vitro* portant sur la fixation aux récepteurs n'ont pas permis de déceler d'affinité notable pour d'autres récepteurs que les récepteurs histaminiques H₁. Les études par autoradiographie ont montré un faible degré de pénétration dans le cerveau. La cétirizine administrée par voie générale n'accapare pas de façon marquée les récepteurs H₁ cérébraux. Plusieurs études contre placebo faisant appel à des tests objectifs et subjectifs chez des sujets volontaires en bonne santé ont démontré que le dichlorhydrate de cétirizine à des doses allant jusqu'à 10 mg ne différait pas significativement du placebo pour ce qui est des paramètres suivants : altération du SNC, somnolence diurne, temps de réaction, vigilance, exécution des tâches, dépression objective du SNC et autres tests de la fonction cognitive. Le dichlorhydrate de cétirizine n'aggrave pas l'asthme et est efficace contre diverses affections où l'histamine entre en jeu. Chez l'humain adulte, l'administration par voie orale de doses de 5 à 20 mg assure une bonne inhibition des papules et de l'érythème cutané provoqués par l'injection intradermique d'histamine. À la suite de la prise d'une seule dose, le médicament commence à agir au bout de 20 (50 % des sujets) à 60 (95 % des sujets) minutes et ses effets persistent pendant au moins 24 heures. Les effets de l'injection intradermique de divers autres médiateurs ou libérateurs de l'histamine de même que des composants de la réaction allergique inflammatoire à la sensibilisation par l'antigène cutané sont également inhibés. Chez des enfants âgés de 2 à 12 ans, présentant des antécédents établis de rhinite allergique causée par le pollen, l'administration d'une dose de 5 ou de 10 mg de cétirizine une fois par jour a produit une bonne inhibition des papules et de l'érythème cutané provoqués par l'histamine. À la suite de l'administration de la première dose, le médicament a commencé à agir en l'espace d'une heure et ses effets ont persisté durant 24 heures.

Pharmacocinétique

Absorption : Chez l'adulte, le dichlorhydrate 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 à peu près. L'administration du médicament avec des aliments n'en affecte pas la biodisponibilité comme le montre l'ASC, mais elle en retarde l'absorption d'environ 1 heure, la C_{max} étant de 23 % inférieure.

Distribution : Le taux de fixation aux protéines plasmatiques a été de 93 % aux concentrations utilisées durant les études cliniques.

Métabolisme : Chez l'adulte, le dichlorhydrate de cétirizine ne subit pas une biotransformation aussi importante que d'autres antihistaminiques, et environ 60 % de la dose administrée est excrétée sous forme inchangée en 24 heures. Cette grande biodisponibilité, qui s'accompagne en général d'une variation minime 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 désalcoylation 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 à peu près de 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.

Par rapport à l'adulte, on observe chez l'enfant une hausse de la C_{max} et de l'ASC inversement proportionnelle à l'âge et donc, au poids corporel. Ainsi, en comparant les études, on a pu établir que la demi-vie d'élimination est raccourcie de 33 à 41 % chez l'enfant par rapport à l'adulte, la clairance totale, après normalisation en fonction du poids, étant augmentée de 33 % chez les enfants de 7 à 12 ans et de 88 à 111 % chez les enfants plus jeunes. On ne connaît pas encore la nature des métabolites produits chez l'enfant. Le Tableau 4 fournit une comparaison des paramètres pharmacocinétiques courants de la cétirizine chez l'enfant et chez l'adulte.

TABLEAU 4. 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} (h)	1,1	1,1
$T_{1/2}$ (h)	8,0	5,6
ASC (ng•h/ml)	2 871	2 201
Excrétion dans l'urine (%)	60	40 – 50

Populations particulières et états pathologiques

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

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Recommandations pour l'entreposage : Conserver entre 15 °C et 30 °C.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Les comprimés NOVO-CETIRIZINE à 20 mg sont blancs à blanc cassé, de forme ovale et biconvexe, pelliculés et portent l'inscription gravée **N | N** sur un côté et **20** sur l'autre côté. Les comprimés pelliculés NOVO-CETIRIZINE à 20 mg sont offerts en flacons de 100 comprimés.

NOVO-CETIRIZINE (dichlorhydrate de cétirizine) en comprimé contient 20 mg de dichlorhydrate de cétirizine et les ingrédients non médicinaux suivants : cellulose microcristalline, dioxyde de titane, hypromellose, lactose monohydraté, polydextrose, polyéthylèneglycol, silice colloïdale, stéarate de magnésium et triacétine.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

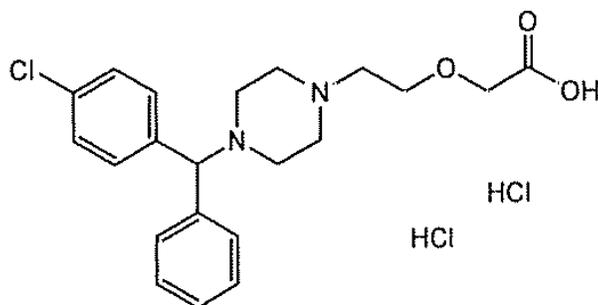
Dénomination commune : Dichlorhydrate de cétirizine

Nom chimique : Acide (R,S)-[2-[4-[(4-chlorophényl)phénylméthyl]pipérazin-1-yl]éthoxy] acétique, dichlorhydrate

Formule moléculaire : $C_{21}H_{27}Cl_3N_2O_3$

Masse moléculaire : 461,82

Structure :



Propriétés physicochimiques : Le dichlorhydrate de cétirizine est un solide de couleur blanche à blanc cassé. Il est très soluble dans l'eau et quasiment insoluble dans l'acétone et le chlorure de méthylène.

ÉTUDES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

Étude à dose unique, à répartition aléatoire, en deux périodes, en deux séquences, à deux traitements, croisée, de biodisponibilité comparative entre les comprimés Novo-Cétirizine à 20 mg (Novopharm Limitée, Canada) et les comprimés Reactine™ à 20 mg (Pfizer Canada inc., Canada) auprès de 20 hommes et femmes en bonne santé, âgés de 18 à 55 ans, à jeun.

RÉSUMÉ DES PARAMÈTRES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

Cétirizine (1 × 20 mg) D'après les données mesurées non corrigées en fonction de la puissance Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Produit testé*	Produit de référence†	Rapport des moyennes géométriques	Intervalle de confiance (IC à 90 %)
ASC _T (ng•h/mL)	5 695,36 5 841,45 (26)	5 804,60 5 975,33 (28)	98,12	94,67 – 101,69
ASC _I (ng•h/mL)	5 922,26 6 124,56 (31)	6 045,43 6 266,62 (32)	97,96	94,23 – 101,84
C _{max} (ng/mL)	747,90 766,40 (23)	714,82 730,25 (21)	104,63	97,57 – 112,19
T _{max} [§] (h)	0,86 (56)	1,30 (54)		
T _{1/2} [§] (h)	7,37 (29)	7,51 (25)		

*Novo-Cétirizine en comprimés de 20 mg (Novopharm Limitée, Canada)

†Reactine™ en comprimés de 20 mg (Pfizer Canada inc., Canada), acheté au Canada

§ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% CV) seulement

ESSAIS CLINIQUES

Des essais cliniques à répartition aléatoire, multicentriques, à double insu et contrôlés par placebo ont permis de démontrer l'efficacité du dichlorhydrate de cétirizine quant au soulagement des symptômes associés à la rhinite allergique saisonnière, à la rhinite allergique apériodique et à l'urticaire idiopathique chronique. Les essais cliniques n'ont démontré que de faibles effets anticholinergiques. Rien n'indique l'apparition d'une tolérance aux effets antihistaminiques ou antiallergiques du dichlorhydrate de cétirizine ou que ce dernier entraîne des risques d'usage abusif ou de dépendance.

Chez l'adulte, des tests objectifs et subjectifs menés auprès de volontaires en bonne santé ont démontré que le dichlorhydrate de cétirizine à raison de doses pouvant atteindre 10 mg n'ont pas eu d'effets significativement différents de ceux du placebo pour ce qui était des troubles du SNC, de la somnolence diurne, des délais de réaction, de la vigilance mentale, de la performance de tâches, de la dépression objective du SNC et de divers autres tests de la fonction cognitive.

Des études électrocardiographiques (ECG) précises menées auprès d'adultes volontaires en bonne santé, ayant reçu des doses pouvant atteindre 60 mg par jour (trois fois la dose

maximale clinique étudiée) pendant une semaine n'ont pas obtenu de prolongation des intervalles QTc, et aucune prolongation des intervalles QTc ne s'est produite lors des essais cliniques qui comportaient des examens ECG.

L'administration de cétirizine à raison de la dose maximale clinique étudiée de 20 mg par jour n'a pas prolongé l'intervalle QTc lorsqu'elle a été administrée en association au kétoconazole à 400 mg 1 f.p.j. ou à l'érythromycine à 500 mg q8h pendant 10 jours. De plus, la cétirizine n'a pas significativement modifié la pharmacocinétique du kétoconazole ou de l'érythromycine, et la pharmacocinétique de la cétirizine n'a pas été modifiée par le kétoconazole ou l'érythromycine.

Trois essais cliniques bien contrôlés ont évalué les effets de la cétirizine sur la congestion nasale en tant que score symptomatique individuel s'inscrivant dans l'ensemble des symptômes associés à la rhinite allergique (de la manière évaluée chez des adultes atteints de rhinite allergique saisonnière). La cétirizine s'est révélée significativement plus efficace que le placebo pour ce qui était de la congestion nasale (Day *et al.* 2001, Howarth *et al.*, 1999; Hyo *et al.*, 2005).

Les données cliniques pédiatriques indiquent que le traitement par la cétirizine n'a pas significativement augmenté l'intervalle QTc initial comparativement au placebo. Aucun des 202 sujets testés au sein d'une population d'enfants n'a présenté d'augmentation de plus de 20 % par rapport au début et les nombres de patients dont les augmentations de l'intervalle QTc étaient comprises entre 10 % et 20 % étaient similaires entre la cétirizine et le placebo.

L'amélioration de la qualité de vie (QdV) grâce au dichlorhydrate de cétirizine chez les patients souffrant de rhinite allergique a été démontrée par plusieurs études publiées ayant utilisé divers outils validés de mesure de la QdV (voir Tableau 5). L'amélioration des domaines suivants de la QdV a été observée : physique, activités sociales et professionnelles, vitalité et fonctionnement social, problèmes pratiques, souffrance liée aux symptômes (nasaux et oculaires), problèmes de sommeil et difficultés émotionnelles.

TABLEAU 5. ÉTUDES CLINIQUES À RÉPARTITION ALÉATOIRE, EN GROUPES PARALLÈLES, À DOUBLE INSU, CONTRÔLÉES PAR PLACEBO, AYANT DÉMONTRÉ L'AMÉLIORATION DE CERTAINS DOMAINES DE LA QUALITÉ DE VIE APRÈS UN TRAITEMENT RÉGULIER PAR LE DICHLORHYDRATE DE CÉTIRIZINE À 10 mg par voie orale (> 2 SEMAINES)

Étude	Description de l'étude	Résultat
Bousquet J. <i>et al.</i> (1996)	L'objectif était de déterminer l'effet du chlorhydrate de cétirizine à 10 mg sur la QdV des patients souffrant de rhinite allergique. Durée de l'étude : six semaines. Un total de 122 sujets du groupe sous cétirizine ont terminé la période de traitement vs 126 dans celui sous placebo. Outil validé de mesure de la QdV utilisé : SF36*	La qualité de vie et les symptômes nasaux ont été mesurés après une et six semaines de traitement à l'aide du questionnaire SF-36. Après six semaines, le pourcentage de jours sans rhinite ou de rhinite légère était significativement plus important dans le groupe sous cétirizine que dans celui sous placebo. La cétirizine a amélioré tous les aspects de la QdV (de $p = 0,01$ à $p < 0,0001$) après une et six semaines de traitement par la cétirizine.
Burlin B. <i>et al.</i> (2000)	L'étude a évalué dans quelle mesure le chlorhydrate de cétirizine à 10 mg continuait à améliorer la QdV après un traitement à long terme (6 semaines) par rapport au traitement à court terme (1 semaine). Outil validé de mesure de la QdV utilisé : SF36*. Remarque : Il s'agit d'une analyse additionnelle de l'étude publiée par Bousquet <i>et al.</i> (1996).	L'addition de cinq jours de traitement permet de maintenir les améliorations de la QdV observées après une semaine.
Murray JJ. <i>et al.</i> (2002)	L'étude a évalué les effets sur la qualité de vie liée à la santé, l'innocuité et l'efficacité du chlorhydrate de cétirizine à 10 mg dans le traitement de la rhinite allergique saisonnière. Les patients ayant terminé la période de traitement de deux semaines étaient au nombre de 413 dans le groupe sous cétirizine et de 396 dans celui sous placebo. Outil validé de mesure de la QdV utilisé : RQLQ†.	Les scores de la QdV ont été mesurés après deux semaines de traitement. Le groupe traité par la cétirizine a présenté une amélioration plus importante ($p < 0,001$) de la RQLQ globale et des scores de domaines individuels par rapport au groupe sous placebo.
Noonan MJ. <i>et al.</i> (2003)	L'étude a testé l'effet du chlorhydrate de cétirizine à 10 mg une fois par jour sur la qualité de vie liée à la santé (QdVs) chez des adultes âgés de 18 à 65 ans, souffrant de rhinite allergique. Durée de l'étude : deux semaines. En tout, 196 sujets du groupe sous cétirizine ont terminé la période de traitement vs 183 dans celui sous placebo. Outil validé de mesure de la QdV utilisé : RQLQ†.	Le groupe traité par la cétirizine a signalé une amélioration plus importante de la QdVs globale ($p < 0,001$), ainsi que de chacun des sept domaines du RQLQ après deux semaines ($p < 0,005$) à $p < 0,001$) par rapport au groupe sous placebo.

*SF-36 : Questionnaire abrégé sur les issues médicales

†RQLQ : Questionnaire sur la qualité de vie liée à la rhinoconjonctivite

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

PHARMACOLOGIE ANIMALE

Il a été démontré que le dichlorhydrate de cétirizine était un antagoniste H₁ puissant dans le cadre de 14 études chez l'animal qui visaient à évaluer l'activité antihistaminique du médicament *in vivo*. La sélectivité du dichlorhydrate de cétirizine envers les récepteurs H₁ a également été démontrée dans le cadre d'études isolées sur des organes et des études de liaison aux récepteurs *in vitro*. Il a été démontré que le dichlorhydrate de cétirizine inhibait les réactions bronchiques et cutanées causées par l'histamine endogène et exogène.

Des études autoradiographiques à l'aide de dichlorhydrate de cétirizine radiomarké effectuées chez le rat ont démontré une pénétration négligeable du médicament dans le cerveau. Des expériences *ex vivo* réalisées chez la souris ont démontré que l'administration systémique de dichlorhydrate de cétirizine occupait très peu les récepteurs H₁ cérébraux. Dans divers modèles comportementaux animaux et d'études neuropharmacologiques effectuées chez la souris, le rat et le chien, le dichlorhydrate de cétirizine a démontré l'absence d'effets significatifs 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 de 30 à 1 000 fois supérieures à celle nécessaire pour exercer un effet antihistaminique sur des réactions cutanées.

PHARMACOLOGIE HUMAINE

PHARMACODYNAMIQUE

Des études menées auprès de volontaires en bonne santé démontrent que le dichlorhydrate de cétirizine à raison de 5 à 20 mg inhibe fortement la boule d'œdème et érythème cutanés causée par l'injection intradermique d'histamine. L'activité du médicament débute lorsque les concentrations plasmatiques deviennent maximales; un blocage significatif persiste pendant au moins 24 heures après l'administration d'une dose unique. Les effets de l'injection intradermique de divers autres médiateurs ou libérateurs de l'histamine sont également inhibés par le dichlorhydrate de cétirizine, comme c'est le cas de l'urticaire provoquée par un rhume.

Chez les sujets légèrement asthmatiques, le dichlorhydrate de cétirizine à raison de 5 à 20 mg est très efficace quant au blocage de la bronchoconstriction résultant de l'histamine en aérosol, et exerce un blocage quasi total après l'administration d'une dose de 20 mg; une légère réduction du tonus bronchique au repos est également observée.

Des études réalisées auprès de sujets en bonne santé à l'aide d'évaluations objectives des performances psychomotrices ont démontré que le dichlorhydrate de cétirizine à raison de doses pouvant atteindre 20 mg n'a pas entraîné de changements significatifs du test

des latences multiples d'endormissement, un paramètre de la somnolence diurne, comparativement au placebo. Cependant, l'hydroxyzine à 25 mg a causé une diminution statistiquement significative du délai précédant l'endormissement. Lorsque la fréquence critique de fusion a servi à mesurer la vigilance mentale, le dichlorhydrate de cétirizine n'a pas entraîné de changement significatif, mais l'hydroxyzine a significativement diminué la vigilance mentale. Lors de cette étude, le dichlorhydrate de cétirizine à raison de 10 et de 20 mg et l'hydroxyzine à raison de 25 mg avaient une activité antihistaminique équivalente, comme cela a été déterminé par la suppression de la réponse cutanée de la boule d'œdème et érythème due à l'histamine.

Plusieurs études contrôlées par placebo et par un traitement actif menées chez des sujets en bonne santé, à plusieurs croisements et utilisant des évaluations objectives et subjectives du SNC et des troubles de la performance ont révélé que le dichlorhydrate de cétirizine à 10 mg n'était pas différent du placebo. Les témoins positifs, c'est-à-dire les antihistaminiques sédatifs, par exemple, la diphénhydramine, l'hydroxyzine et la triprolidine, ont été inclus dans ces essais pour vérifier que les tests pouvaient détecter une altération de l'état des sujets. Les tests objectifs comprenaient : le test des latences multiples d'endormissement (surveillance ECG), la fréquence critique de fusion (FCF), le temps de réaction à des choix (TRC), le test CTT (*Continuous Tracking Test*), le test des mots, le test de simulation de conduite, le test de simulation d'une ligne d'assemblage (SALT), et des tests de conduite automobile réelle. Les tests subjectifs comprenaient : un rapport à l'aide de l'échelle visuelle analogue (EVA), l'échelle de somnolence de Stanford (SSS) utilisée par le sujet, ainsi que des évaluations subjectives par des moniteurs de conduite.

En raison de l'association existant entre les torsades ou les prolongations de l'intervalle QT et les nouveaux antihistaminiques, ou encore des interactions métaboliques/pharmacocinétiques des antihistaminiques avec l'érythromycine et le kétoconazole, trois études ont été réalisées pour évaluer les effets pharmacocinétiques, les effets de la cétirizine sur l'ECG et les interactions possibles de la cétirizine avec le kétoconazole et l'érythromycine. Ces études démontrent que la cétirizine, seule ou en association à l'érythromycine ou au kétoconazole, n'entraîne pas de prolongation de l'intervalle QTc significative sur le plan clinique. De plus, aucun effet sur la pharmacocinétique de l'érythromycine ou du kétoconazole et aucun effet de ces deux composés sur la pharmacocinétique de la cétirizine n'a été observé.

Protocole 90CK16-0497 : Il ne s'est produit aucune différence statistiquement significative entre les traitements pour ce qui était de l'intervalle moyen QTc avant l'administration quotidienne du médicament, ce qui indique que les administrations multiples de cétirizine à raison de la dose quotidienne maximale clinique étudiée (20 mg) ou de trois fois la dose maximale étudiée clinique (60 mg une fois par jour) n'ont pas d'effet sur l'intervalle QTc par rapport à l'effet du placebo. En outre, la cétirizine n'a pas eu d'effet statistiquement significatif sur l'intervalle QT (non corrigé) ou sur la fréquence cardiaque mesurée par l'intervalle RR. Ce résultat a été obtenu lors de toutes les journées d'administration, comme cela a été indiqué par l'absence d'interaction statistiquement significative de l'interaction de chaque traitement sur une base quotidienne, pour chacun des trois paramètres. Cela indique que dans les sept premiers jours de traitement, la cétirizine n'entraîne ni un effet transitoire précoce ni un effet cumulatif tardif. Par

ailleurs, il ne s'est produit aucune différence significative quant aux changements moyens de l'intervalle QTc, QT et RR depuis la période précédant l'administration jusqu'à une, deux, quatre et six heures après l'administration, ce qui indique qu'une dose de cétirizine n'exerce aucun effet aigu sur l'intervalle QT ou la fréquence cardiaque comparativement au placebo, quel que soit le moment de l'administration, et ce, jusqu'à sept jours de traitement. Les profils des concentrations plasmatiques de cétirizine en fonction du temps étaient proportionnels à la dose.

Quatre sujets (19,1 %), pendant le traitement par 20 mg de cétirizine, et six sujets (28,6 %), pendant le traitement par 60 mg de cétirizine, ont présenté au moins une prolongation de 10 % de l'intervalle QTc par rapport à six sujets (28,6 %) sous placebo. Ces taux d'incidence n'étaient pas significativement différents. Les prolongations les plus importantes observées étaient de 15,6 %, 19,0 % et 15,4 % par rapport au début pour le placebo, la cétirizine à 20 mg et la cétirizine à 60 mg, respectivement.

Protocole 92KC16-0604 : Les objectifs de cette étude étaient de déterminer si la cétirizine, en présence d'érythromycine, entraînait une prolongation de l'intervalle QT, ainsi que de déterminer s'il existait 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 plusieurs doses, ouverte (à l'insu du cardiologue), à deux croisements, comprenant une période de sevrage. Les deux schémas thérapeutiques administrés lors de l'étude étaient les suivants :

Schéma 1

Jour 1 :	placebo 1 f.p.j.
Jours 2-6 :	20 mg de cétirizine 1 f.p.j.
Jours 7-16 :	500 mg d'érythromycine q8h et 20 mg de cétirizine 1 f.p.j.

Schéma 2

Jour 1 :	placebo 1 f.p.j.
Jours 2-6 :	500 mg d'érythromycine q8h
Jours 7-16 :	500 mg d'érythromycine q8h et 20 mg de cétirizine 1 f.p.j.

La variation moyenne de l'intervalle QTc initial selon la formule de Hodges, après cinq jours d'administration de cétirizine seule et d'érythromycine seule était de -5 (10 msec et 3,01 msec, respectivement). Après l'administration du traitement d'association pendant 10 jours additionnels, 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 partir de ces variations moyennes, on a estimé l'effet de l'interaction médicamenteuse à 0,03 msec, ce qui n'est pas différent de zéro sur le plan de la signification statistique. Ce résultat indique que tout effet possible sur les variations de l'intervalle QTc selon la formule de Hodges, qui sont attribuables au médicament pris seul, n'est pas modifié par la présence de l'autre agent, et que l'effet sur l'intervalle QTc selon la formule de Hodges, attribuable au traitement d'association, représente la somme des effets individuels. L'effet estimé de la cétirizine est de -5,08 msec, ce qui est une réduction statistiquement significative par rapport au début. L'effet estimé de l'érythromycine est de 3,03 msec, ce qui n'était pas statistiquement significatif. Ces résultats indiquent que la cétirizine n'a pas causé de

prolongation moyenne de l'intervalle QTc selon la formule de Hodges, et qu'étant donné que l'effet du traitement d'association n'était que la somme de chacune de ces composantes (qui était estimée à $-2,05$), il ne s'est pas produit de prolongation moyenne significative à la suite du traitement d'association.

Aucun sujet n'a présenté de prolongation de 10 % de l'intervalle QTc initial selon la formule de Hodges après la prise de cétirizine en monothérapie. Huit sujets ont présenté au moins une prolongation de 10 % ou plus. Deux sujets (13,3 %) ont présenté une augmentation de l'intervalle QTc de 10 % ou plus pendant le traitement par l'érythromycine seule, deux sujets (14,3 %) en ont présenté une pendant le traitement d'association après la prise de cétirizine, et quatre sujets (26,7 %) en ont présenté une pendant le traitement d'association après la prise d'érythromycine. La prolongation maximale chez n'importe quel sujet de l'étude était de 17,8 %, laquelle est survenue pendant la prise d'érythromycine en monothérapie. Il ne s'est produit aucune interaction pharmacocinétique significative entre la cétirizine et l'érythromycine administrées en concomitance à raison des posologies et des schémas thérapeutiques.

Protocole 92CK16-0603 : Les objectifs de cette étude étaient de déterminer si la cétirizine, en présence de kétoconazole, provoquait la prolongation de l'intervalle QT, ainsi que de déterminer s'il existait 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 (à l'insu du cardiologue) à double croisement. Les deux schémas thérapeutiques administrés lors de l'étude étaient les suivants :

Schéma 1

Jour 1 :	placebo 1 f.p.j.
Jours 2-6 :	400 mg de kétoconazole 1 f.p.j.
Jours 7-16 :	400 mg de kétoconazole 1 f.p.j. et 20 mg de cétirizine 1 f.p.j.

Schéma 2

Jour 1 :	placebo 1 f.p.j.
Jours 2-6 :	placebo 1 f.p.j.
Jours 7-16 :	20 mg de cétirizine 1 f.p.j.

Il ne s'est produit aucune interaction médicamenteuse statistiquement significative quant à la variation de l'intervalle QTc de Hodges par rapport au début. Ce résultat indique que l'effet de l'association sur les variations de l'intervalle QTc de Hodges est égal à la somme des composantes individuelles de cette association. Les effets de chaque médicament en monothérapie sur la variation de l'intervalle QTc de Hodges par rapport au début étaient statistiquement significatifs, l'augmentation moyenne par rapport au début étant de 8,16 msec et de 8,32 msec pour la cétirizine et le kétoconazole, respectivement. D'après ces résultats, l'effet du traitement d'association sur les variations de l'intervalle QTc de Hodges est estimé à 16,48 msec.

Aucun sujet n'a présenté de prolongation de 10 % ou plus de l'intervalle QTc pendant le traitement par placebo de cinq jours. Deux sujets (13,3 %) ont présenté une augmentation de 10 % ou plus de l'intervalle QTc pendant le traitement de 10 jours par la cétirizine, 1 sujet (6,3 %) en a présenté pendant le traitement de cinq jours par le kétoconazole et

5 sujets (31,3 %) en ont présenté pendant le traitement d'association (2 dans l'étude de phase I et 3 dans l'étude de phase II). La prolongation maximale chez n'importe quel sujet de l'étude était de 14,3 %, laquelle est survenue pendant le traitement d'association. La cétirizine n'a pas significativement affecté la pharmacocinétique plasmatique du kétoconazole.

D'après la formule de Bazett sur l'intervalle QTc, 3 sujets ont présenté un total de 12 prolongations de l'intervalle QTc > 440 msec. Il s'est produit une prolongation avec le placebo, quatre pendant le traitement par la cétirizine et sept lors du traitement d'association. Ces prolongations de l'intervalle QTc > 440 msec étaient épisodiques et non maintenues.

Les résultats de l'étude du protocole 90CK16-0497 démontrent que la cétirizine en monothérapie, à raison de doses multiples pouvant atteindre 60 mg (trois fois la dose maximale recommandée de 20 mg) n'entraîne pas de prolongation de l'intervalle QTc. La cétirizine n'a pas prolongé l'intervalle moyen QTc et n'a pas augmenté le pourcentage de patients ayant présenté des augmentations de 10 % ou plus de l'intervalle QTc après l'administration. La pharmacocinétique de la cétirizine était linéaire au sein de l'intervalle posologique, et aucune augmentation liée à la dose de l'intervalle QTc n'a été observée. Les résultats des protocoles 92CK16-0603 et 0604 de l'étude ont démontré l'absence d'interaction significative de la cétirizine avec le kétoconazole ou l'érythromycine pour ce qui était de l'intervalle QTc. La cétirizine à raison de la dose maximale recommandée de 20 mg par jour n'a pas prolongé l'intervalle QTc lorsqu'elle était prise en association avec le kétoconazole à 400 mg 1 f.p.j. ou l'érythromycine à 500 mg q8h pendant 10 jours. De plus, la cétirizine n'a pas significativement modifié la pharmacocinétique du kétoconazole ou de l'érythromycine, et la pharmacocinétique de la cétirizine n'a pas été modifiée par le kétoconazole ou l'érythromycine.

Pour ce qui est de l'effet de la cétirizine seule sur l'intervalle QTc lors des études d'interaction, une légère diminution non significative sur le plan clinique a été observée lors de l'étude des interactions érythromycine-cétirizine, et une légère augmentation non significative sur le plan clinique de l'intervalle QTc a été observée lors de l'étude sur l'interaction cétirizine-kétoconazole. Cependant, cette légère augmentation pourrait résulter d'autres facteurs, par exemple, dans le cadre de l'étude du protocole 0497, une légère augmentation de l'intervalle QTc a été observée avec le placebo. Afin de faciliter la comparaison des données de l'étude sur la cétirizine à 20-60 mg (protocole 90CK16-0497) avec celles de deux études d'interaction, on a effectué une analyse à l'aide de la formule QTc de Hodges et de modèles statistiques similaires à ceux des analyses des études d'interaction. D'après cette analyse, des augmentations de l'intervalle QTc de 5,4 msec avec le placebo, de 3,0 msec avec la cétirizine à 20 mg et de 7,3 msec avec la cétirizine à 60 mg ont été observées à la fin de la période de traitement de sept jours. Une diminution de l'intervalle RR a été constatée dans tous les groupes de traitement, y compris celui sous placebo. Cette augmentation associée au placebo indique que d'autres facteurs pourraient influencer sur l'intervalle QTc, par exemple, un déconditionnement pendant le confinement, ce qui est essentiellement un effet temporel.

Lors d'une étude multicentrique, à double insu, en groupes parallèles, contrôlée par placebo, de 4 semaines, menée auprès de 205 enfants âgés de 6 à 11 ans qui souffraient

de rhinite allergique saisonnière et avaient été traités par 5 mg (n = 66) ou 10 mg (n = 69) de cétirizine ou par un placebo (n = 70), l'analyse des données disponibles sur les ECG de 202 patients pour ce qui était des changements moyens par rapport au début du dernier ECG effectué ou des ECG obtenus de 11 à 17 jours après le début de l'étude a révélé que le traitement par la cétirizine n'avait pas entraîné d'augmentations moyennes statistiquement supérieures de l'intervalle QTc par rapport au placebo. Aucun des 202 patients n'a présenté d'augmentation de 20 % ou plus de l'intervalle QTc par rapport au début. De plus, le nombre de patients présentant une augmentation de 10-20 % de l'intervalle était comparable entre les groupes de traitement.

PHARMACOCINÉTIQUE

Le dichlorhydrate de cétirizine est rapidement absorbé après son 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 à peu près. La co-administration avec des aliments ralentit quelque peu son absorption (C_{\max} inférieure et T_{\max} supérieure), mais n'influe pas sur la biodisponibilité mesurée par l'ASC. La liaison aux protéines plasmatiques est de 93 %. Le volume apparent de distribution est de 0,45 l/kg, ce qui indique une distribution extravasculaire significative. La demi-vie d'élimination plasmatique de la cétirizine, qui est à peu près de 8 heures, n'est pas modifiée par la prise de plusieurs doses. La concentration plasmatique du médicament est proportionnelle à la dose pour l'intervalle clinique étudié de 5 à 20 mg.

Contrairement aux autres antihistaminiques connus, le dichlorhydrate de cétirizine ne subit pas de métabolisme important, et environ 60 % de la dose administrée est excrétée sous forme inchangée dans l'urine. Cela entraîne une biodisponibilité importante et de faibles variations des taux sanguins inter- et intrasujets. Une étude sur le dichlorhydrate de cétirizine radiomarquée au ^{14}C a démontré que la majorité de la radioactivité plasmatique était associée à la molécule mère. On a identifié un seul métabolite chez l'humain. Il s'agit du produit de la désalcoylation oxydative du groupement carboxyméthyle terminal. L'effet antihistaminique de ce métabolite est négligeable.

La clairance corporelle totale du dichlorhydrate de cétirizine est moindre chez les sujets atteints d'insuffisance rénale, mais lorsque la clairance de la créatinine est inférieure à environ 30-50 mL/min, peu de changements additionnels se produisent. Les concentrations plasmatiques de dichlorhydrate de cétirizine sont essentiellement non affectées par l'hémodialyse, et la demi-vie d'élimination plasmatique chez les patients sous dialyse est d'environ 20 heures. L'ASC plasmatique augmente d'environ trois fois chez ces patients.

La clairance du dichlorhydrate de cétirizine est moindre chez les patients âgés, mais seulement de manière proportionnelle à la diminution de la clairance de la créatinine. Chez 16 patients dont l'âge moyen est de 77 ans, la demi-vie a augmenté à 12 heures. Les taux sanguins de dichlorhydrate de cétirizine ont fait l'objet d'un suivi lors d'un essai clinique mené auprès de 59 patients âgés de 60 à 82 ans, ayant reçu 10 mg de dichlorhydrate de cétirizine par jour pendant 3 semaines, et aucune accumulation imprévue du dichlorhydrate de cétirizine n'a été constatée.

Chez des enfants ayant reçu des doses d'adultes, l'ASC et la C_{max} étaient plus élevées que chez les adultes, de manière proportionnelle à leurs poids corporel, qui était inférieur; cependant, la clairance corporelle totale normalisée en fonction du poids est également accrue et la demi-vie d'élimination est réduite à 5,6 heures.

TOXICOLOGIE

Études de toxicité aiguë

1. Rongeurs

Le dichlorhydrate de cétirizine a été administré par voie orale ou intraveineuse à 10 animaux à jeun (répartition en fonction du sexe et du niveau de dose). Les signes cliniques, la consommation d'aliments et la mortalité ont fait l'objet d'un suivi pendant 14 jours; le poids corporel a été noté après 1 et 2 semaines, et tous les animaux ont été sacrifiés pour subir une autopsie. Les résultats n'ont révélé aucune différence quant aux signes cliniques ou à la mortalité entre les sexes. La dose orale non mortelle pour le sexe le plus sensible était de 250 fois la dose clinique maximale prévue (DCMP) de 0,4 mg/kg (20 mg/50 kg). La gravité des symptômes était dépendante de la dose administrée. Les principaux symptômes étaient liés à la dose. Les principaux symptômes étaient la cyanose et la dyspnée. Après l'administration orale à des rats, des mortalités sont survenues dans les 24 heures suivantes; après l'administration i.v., tous les décès sont survenus dans les 10 minutes suivantes et les survivants se sont rétablis en 1-3 heures. Chez la souris, les mortalités sont survenues dans les 3 premiers jours suivant l'administration orale et dans les 24 heures, dans la plupart des cas, suivant l'administration i.v. Le Tableau 6 présente les résultats sommaires des études de toxicité aiguë menées chez les rongeurs.

Tableau 6

Espèces	Sexe	Dose maximale non létale (mg/kg)		DL50 (limites de l'intervalle de confiance à 95 %), mg/kg		Rapport de la DL ₅₀
		<i>p.o.</i>	<i>i.v.</i>	<i>p.o.</i>	<i>i.v.</i>	<i>p.o./i.v.</i>
Rats (Wistar)	M	237	ND*	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

*ND = non déterminé

2. Chien

Le dichlorhydrate de cétirizine a été administré par voie orale à des groupes de deux chiens Beagle à jeun (1 M; 1 F) à raison de 40, 80, 160 ou 320 mg/kg et par voie i.v. dans la veine céphalique à raison de 70 mg/kg à deux chiens Beagle à jeun (1 M; 1 F), et de 125 mg/kg à une chienne Beagle à jeun. On a relevé les signes cliniques, la consommation d'aliments et la mortalité pendant 14 jours.

Administration orale : Aucun symptôme n'a été observé avec la dose de 40 mg/kg; avec celle de 80 mg/kg, une augmentation de la fréquence cardiaque a été constatée; avec les

doses supérieures, des vomissements ont été observés; lors de cette étude, la dose orale non mortelle était d'environ 320 mg/kg, soit 800 fois la DCMP.

Administration i.v. : À raison de 70 mg/kg, la salivation et l'hématurie ont été observées; à raison de 125 mg/kg, le mâle traité est mort, de sorte que la dose maximale i.v. non mortelle dans ces conditions était de 70 mg/kg, soit 175 fois la DCMP. L'administration d'une solution pédiatrique de cétirizine et de l'excipient correspondant à des chiens Beagle à raison d'une dose unique de 20 mg/kg n'a pas entraîné de signes importants de toxicité.

Études de toxicité chronique

1. Étude de 15 jours chez la souris

Des études d'administration orale de 15 jours, ayant comparé l'administration par gavage avec l'administration par les aliments chez la souris (6/sexe/dose) à raison de 5, 10, 20, 40, 80 ou 160 mg/kg/jour ont révélé que des résultats hépatiques similaires, consistant en une augmentation du poids du foie et en une hypertrophie hépatocytaire périacineuse, ont été observés après l'administration par les deux voies. Les résultats étaient similaires quant à leur nature, à leur incidence et à leur gravité. La stéatose hépatocytaire périacineuse est survenue chez seulement trois souris (deux mâles et une femelle) après l'administration de 160 mg/kg par gavage.

2. Étude de quatre semaines chez la souris

L'administration de dichlorhydrate de cétirizine par les aliments à des souris (16/sexe/dose) à raison de 1, 3, 9, 27 ou 81 mg/kg/jour pendant quatre semaines a entraîné des changements hépatiques qui étaient plus marqués chez les mâles que chez les femelles. Chez les mâles, le traitement a entraîné une hypertrophie hépatique centrilobulaire minime à modérée avec les doses de 3 mg/kg ou plus.

Chez les femelles, le traitement a entraîné une induction des enzymes microsomiales avec les doses de 9 mg/kg ou supérieures, et des taux sériques accrus de triglycérides avec les doses de 27 et de 81 mg/kg. L'augmentation du poids hépatique, de l'hypertrophie hépatique ou de la stéatose n'est pas survenue chez les souris femelles.

L'examen par microscopie électronique du foie des souris mâles a révélé une prolifération modérée ou minime du réticulum endoplasmique lisse et une diminution relativement apparente de la quantité du réticulum endoplasmique rugueux dans les hépatocytes centrilobulaires de toutes les souris mâles ayant reçu 27 mg/kg/jour. La prolifération du réticulum endoplasmique lisse s'est également produite chez 5 mâles sur 10 ayant reçu la dose de 9 mg/kg/jour.

3. Étude de réversibilité de quatre semaines chez la souris

Afin de déterminer la réversibilité de changements hépatiques chez la souris, le dichlorhydrate de cétirizine a été administré à des souris mâles et femelles (36/sexe/dose) en mélangeant à leurs aliments des doses de 40 ou 160 mg/kg/jour pendant 4 semaines, lesquelles ont été suivies de périodes de rétablissement de 4 et 13 semaines. Après quatre semaines de traitement par le dichlorhydrate de cétirizine, des changements hépatiques ou

changements liés au foie, similaires à ceux observés antérieurement lors d'études de toxicité chez la souris, ont été observés.

Après la période de rétablissement de quatre semaines, les paramètres biochimiques sériques, les taux hépatiques de lipides, les activités des enzymes métabolisant le médicament dans les microsomes et les résultats des examens du foie par microscopie électronique étaient dans l'ensemble similaires à ceux des témoins. Même s'ils étaient encore apparents à ce stade, le poids accru du foie et les résultats de l'examen macroscopique et microscopique du foie avaient tendance à être réversibles. À la semaine 13 du rétablissement, les changements hépatiques n'étaient plus apparents.

4. Étude de 15 jours chez le rat

Des études d'administration orale de 15 jours, ayant comparé le gavage avec l'administration de doses dans les aliments de rat (6/sexe/dose) à raison de 5, 10, 20, 40, 80 ou 160 mg/kg/jour, ont révélé que les changements hépatiques, qui consistaient en des augmentations du poids du foie, en une hypertrophie hépatocytaire périacineuse et en une stéatose hépatique à grosses gouttelettes lipidiques, ont été provoqués par les deux voies d'administration. Cependant, les résultats étaient plus fréquents et avaient tendance à être plus graves avec l'administration par les aliments.

5. Étude de gavage pendant un mois chez le rat

Lors d'une étude préliminaire visant à évaluer la toxicité d'organes cibles, le dichlorhydrate de cétirizine a été administré à des rats (10/sexe/dose) par gavage oral pendant un mois à raison de 25, 75 et 225 mg/kg/jour. Avec la dose de 225 mg/kg, le traitement a été associé à une augmentation des taux sériques d'alpha-2-globuline et à une augmentation du poids du foie chez les mâles et les femelles, à des taux sériques accrus de cholestérol chez les rates, ainsi qu'à une stéatose et à une nécrose hépatiques chez les 10 rats mâles. La stéatose et la nécrose hépatiques ont également été rapportées chez trois rats mâles ayant reçu 75 mg/kg. Il ne s'est produit aucune augmentation significative liée au traitement des taux sériques d'enzymes chez les rats mâles, y compris les taux de phosphatase alcaline, de LDH, d'ASAT, d'ALAT et de sorbitol-déshydrogénase (SDH). Toutes les sections de foie colorées à l'hématoxyline et à l'éosine ou au rouge O en solution huileuse provenant d'animaux mâles et femelles ont été réanalysées. Les résultats indiquent une hypertrophie hépatique dans la zone moyenne et/ou centrilobulaire chez les rats mâles et femelles ayant reçu 75 et 225 mg/kg; une stéatose hépatique chez les 2 mâles ayant reçu 75 mg/kg et chez 10 mâles et 1 femelle ayant reçu 225 mg/kg, ainsi qu'une zone de nécrose centrilobulaire dans un lobe du foie chez un rat mâle ayant reçu 225 mg/kg. La nécrose centrilobulaire n'était pas apparente chez les rats mâles ayant reçu la dose moyenne ou chez 9 mâles sur 10 ayant reçu la dose élevée.

6. Étude de l'alimentation de quatre semaines chez le rat

L'administration alimentaire de dichlorhydrate de cétirizine à des rats (16/sexe/dose) à raison de 2, 6, 18, 54 ou 160 mg/kg/jour pendant quatre semaines a entraîné des changements hépatiques qui, comme lors des études de gavage, étaient plus marqués chez les mâles que chez les femelles. À raison de 54 et 160 mg/kg, l'augmentation du poids du foie a été rapportée chez les rats mâles, alors que l'hypertrophie hépatique centrilobulaire, l'induction des enzymes microsomales et la stéatose hépatique de la zone

moyenne/centrilobulaire ont été observées chez les rats mâles et femelles. Parmi les autres résultats, notons la consommation alimentaire moindre chez les femelles ayant reçu 18 (94,3 %), 54 (94,7 %) et 160 (92,1 %) mg/kg, et un gain pondéral inférieur chez les mâles et les femelles ayant reçu 160 mg/kg. Une légère augmentation de l'activité érythropoïétique de la rate, caractérisée par des augmentations des paramètres érythrocytaires et des globules blancs, une augmentation du poids de la rate et une légère augmentation de la cellularité de la pulpe rouge de la rate ont été observées chez les rats mâles traités, en particulier avec les doses de 54 ou 160 mg/kg. Cependant, aucun changement microscopique de la moelle osseuse n'a été observé.

7. Étude de réversibilité de quatre semaines chez le rat

Afin de déterminer la réversibilité des changements hépatiques chez le rat, le dichlorhydrate de cétirizine a été administré à des rats mâles et femelles (30/sexe/dose) en mélangeant à leurs aliments des doses de 40 ou 160 mg/kg/jour pendant 4 semaines, ce qui a été suivi par des périodes de rétablissement de 4 et 13 semaines. Après quatre semaines de traitement par le dichlorhydrate de cétirizine, des changements hépatiques ou apparentés similaires à ceux observés antérieurement lors d'études de toxicité chez le rat ont été observés. Après la période de rétablissement de quatre semaines, les paramètres biochimiques sériques, les taux de lipides hépatiques, les activités des enzymes microsomiques métabolisant les médicaments, le poids du foie, les résultats des examens du foie par microscopie électronique et les résultats macroscopiques et microscopiques hépatiques étaient similaires aux témoins, ce qui indique une réversibilité de tous les effets hépatiques ou apparentés au foie observés.

8. Étude de gavage de six mois chez le rat

L'administration orale de dichlorhydrate de cétirizine à des rats (25/sexe/dose) par gavage à raison de 8, 25 ou 75 mg/kg/jour pendant six mois a entraîné des changements hépatiques consistant en une hypertrophie, une augmentation du poids du foie, une modification des valeurs biochimiques sériques (après trois mois de traitement) et une stéatose. Les modifications étaient moins marquées après six mois qu'après trois mois et les mâles étaient plus affectés que les femelles.

Lors de l'autopsie de la période d'analyse provisoire de trois mois, l'hypertrophie hépatique a été observée chez les deux sexes, quelle que soit la dose. Le degré d'hypertrophie était lié à la dose, allant de minime à modéré. L'augmentation du poids hépatique a été rapportée chez les mâles ayant reçu 75 mg/kg et les femelles ayant reçu 25 et 75 mg/kg. Une stéatose hépatique minime à légère a été observée chez un mâle ayant reçu 25 mg/kg et trois mâles et une femelle ayant reçu 75 mg/kg. La stéatose a été associée à une légère réduction des taux sériques de triglycérides avec la dose de 75 mg/kg. Les taux sériques de SDH étaient élevés chez les mâles, quelle que soit la dose, et chez les femelles ayant reçu 75 mg/kg.

Après six mois de traitement, l'incidence de l'hypertrophie hépatique était inférieure à celle rapportée à trois mois, et l'incidence de la stéatose hépatique était similaire à celle des résultats de trois mois. Les résultats de l'examen par microscopie électronique du foie provenant de plusieurs animaux témoins et d'animaux ayant reçu des doses élevées ont révélé une prolifération certaine du réticulum endoplasmique lisse (REL) chez les mâles traités et une légère prolifération du REL chez une femelle traitée.

9. Étude d'un mois chez le chien

Le dichlorhydrate de cétirizine a été administré par voie orale (gélules) à des chiens Beagle (3/sexe/dose) à raison de 15, 45 ou 135 mg/kg/jour pendant un mois. À raison de 15 et 45 mg/kg, le dichlorhydrate de cétirizine a été bien toléré et n'a causé qu'une incidence accrue des vomissements, à 2,5 % et à 7,1 %, respectivement, par rapport à l'incidence des témoins (0,6 %). À raison de 135 mg/kg, le traitement a entraîné une augmentation de l'incidence des vomissements (17,2 %); des tremblements corporels; une salivation; de l'ataxie, une perte pondérale et une réduction de l'alimentation chez deux chiennes à la fin de la période de traitement; une diminution de la densité moyenne de l'urine associée à une augmentation du volume d'urine; une légère augmentation du taux moyen de phosphatase alcaline sérique et une légère augmentation du taux d'alpha-2-globuline chez les femelles après quatre semaines.

L'examen histopathologique des tissus de tous les chiens de l'étude n'a révélé aucune altération liée au traitement.

L'administration orale de cétirizine en sirop pédiatrique pendant quatre semaines à des groupes de six jeunes mâles et femelles Beagle à raison de 0,5 mg/kg/jour et de 5,0 mg/kg/jour n'a pas révélé d'effet toxique en termes de signes cliniques, d'observations physiques et ophtalmoscopiques, d'électrocardiogrammes, de poids corporel, de consommation alimentaire, d'études cliniques de laboratoire et des résultats des examens macro- et microscopiques post-mortem.

10. Étude de six mois chez le chien

Dans le cas d'une étude de six mois (avec autopsie pour l'analyse provisoire à trois mois), le dichlorhydrate de cétirizine a été administré par voie orale (gélules) à des chiens Beagle (5/sexe/dose) à raison de 8, 25 ou 75 mg/kg/jour. À raison de 8 mg/kg pendant 6 mois, soit 20 fois la DCMP, l'administration de dichlorhydrate de cétirizine a été bien tolérée et seule une très légère augmentation de l'incidence des vomissements (0,8 %) par rapport au groupe témoin (0,3 %) a été observée. À raison de 25 et 75 mg/kg, 62,5 fois et 187,5 fois la DCMP, le traitement par le dichlorhydrate de cétirizine a entraîné une augmentation de l'incidence des vomissements, à 1,6 % et à 4,0 % respectivement, ainsi qu'une diminution des gains pondéraux chez les chiennes, à 27 % et à 47 % respectivement après 27 semaines de traitement. De plus, à raison de 75 mg/kg, un chien mâle est mort et un deuxième mâle est devenu agonisant et a été sacrifié pendant l'étude. L'examen histopathologique des tissus n'a pas révélé de lésions liées au traitement.

11. Étude de deux semaines chez le singe

Lors d'une étude de deux semaines, le dichlorhydrate de cétirizine a été administré par gavage à des macaques de Buffon (1/sexe/dose) à raison de 50, 100 ou 200 mg/kg/jour. À raison de 200 mg/kg, des vomissements, de la salivation et d'autres signes indiquant une affection ont été rapportés. Les deux singes ayant reçu cette dose ont présenté une diminution croissante du poids corporel et une réduction marquée de la consommation alimentaire pendant la période de traitement. Un singe ayant reçu 50 (124 g) et 100 mg/kg (183 g) a également présenté une diminution du poids corporel pendant la période de traitement. Les examens histopathologiques ont révélé une infiltration

adipeuse minime à modérée dans les hépatocytes centrilobulaires des deux singes ayant reçu 200 mg/kg.

12. Étude de quatre semaines chez le singe

Lors d'une étude de quatre semaines, le dichlorhydrate de cétirizine a été administré par gavage à des macaques de Buffon (3/sexe/dose) à raison de 17, 50 ou 150 mg/kg/jour. Les vomissements, la posture recroquevillée, le mauvais état de la fourrure, les tremblements des membres, des mouvements anormaux de grattage et une diminution de la température corporelle ont été observés chez les animaux ayant reçu la dose de 150 mg/kg. Une guenon ayant reçu 150 mg/kg est devenue agonisante et a été sacrifiée 22 jours après l'administration de cette dose. Cet animal présentait un état d'affection corporelle, une réduction marquée de la consommation alimentaire, une diminution globale du poids corporel de 622 g, une augmentation du taux sérique d'urée, des taux de GPT et de GOT avec diminution du taux sérique de calcium et de triglycérides, et une diminution de la fréquence cardiaque avec arythmie sinusale notée sur le tracé ECG effectué juste avant le sacrifice. Aucun résultat microscopique lié au traitement n'a été rapporté. Des diminutions marquées du poids corporel ont été notées chez la majorité des singes ayant reçu la dose de 150 mg/kg. Les résultats des analyses de laboratoire effectuées pendant les quatre semaines ont révélé une diminution des taux d'ornithine carbomoyltransférase (OCT) et de SDH pour les groupes ayant reçu 50 ou 150 mg/kg, et une augmentation des taux de triglycérides pour le groupe ayant reçu 150 mg/kg. Aucun changement des activités des taux d'enzymes microsomaux hépatiques mesurés n'a été détecté et aucune anomalie microscopique liée au traitement n'a été observée.

13. Étude d'un an chez le chien

L'administration orale (gélules) de dichlorhydrate de cétirizine à des chiens Beagle (5/sexe/dose) à raison de 4, 15 ou 60 mg/kg/jour pendant 52 semaines a été bien tolérée et n'a pas produit d'effets toxicologiques significatifs. Une augmentation de l'incidence des vomissements, liée à la dose, laquelle pouvait atteindre 6,3 % avec la dose de 60 mg/kg, dans l'heure ayant suivi l'administration, est survenue chez tous les groupes de traitement. Il ne s'est produit aucun autre signe clinique lié au traitement. Lors de l'autopsie, les activités des enzymes hépatiques métabolisant le médicament ont été évaluées chez chaque chien. Le dichlorhydrate de cétirizine, à raison d'une dose maximale de 60 mg/kg/jour, n'a pas entraîné de stimulation des enzymes microsomaux hépatiques métabolisant le médicament, des taux de protéines microsomaux ou du cytochrome P-450.

14. Étude d'un an chez le singe

L'administration orale (gavage) de dichlorhydrate de cétirizine à des macaques de Buffon (5/sexe/dose) à raison de 5, 15 ou 45 mg/kg/jour pendant 52 semaines a été bien tolérée et n'a pas produit d'effets toxiques significatifs. Une augmentation liée à la dose de l'incidence de la salivation au moment de l'administration de la dose, ou juste après, a été rapportée chez tous les groupes de dose. À l'autopsie, les activités des enzymes hépatiques métabolisant les médicaments ont été évaluées pour chaque singe. Le dichlorhydrate de cétirizine, à raison d'une dose maximale de 45 mg/kg/jour, n'a pas entraîné de stimulation des enzymes microsomaux hépatiques métabolisant le médicament, des taux de protéines microsomaux ou du cytochrome P-450.

Pouvoir carcinogène

1. Étude de deux ans chez la souris

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

2. Étude de deux ans chez le rat

L'administration alimentaire de dichlorhydrate de cétirizine à des rats (50/sexe/dose) à raison de 3, 8 ou 20 mg/kg/jour pendant 104 semaines n'a entraîné aucun signe de potentiel carcinogénique à raison de doses de 50 fois supérieures à celle de la dose quotidienne clinique maximale clinique étudiée chez l'humain. Les effets microscopiques non néoplasiques liés au traitement consistaient en une tendance vers une incidence accrue de la vacuolisation centrilobulaire et des dépôts adipeux dans le foie des rats mâles ayant reçu 8 et 20 mg/kg, et en une légère augmentation, non liée à la dose, de l'incidence des ulcérations de l'estomac non glandulaires des rates.

Tératologie et reproduction

1. Étude de reproduction et de fertilité chez la souris

Le dichlorhydrate de cétirizine dissous dans l'eau distillée a été administré par gavage à raison de 0, 4, 16 et 64 mg/kg/jour à des groupes de 20 mâles et de 40 femelles de souris COBS CD-1, dans le cadre d'une étude de reproduction et de fertilité. Aucun effet ne s'est produit quant à la performance reproductive ou à la fécondité des mâles et des femelles, ou sur l'apparition d'une progéniture jusqu'à deux générations à raison de doses orales pouvant atteindre 16 mg/kg, soit 40 fois la dose clinique maximale prévue (DCMP) de 20 mg.

2. Tératologie

a. Étude de tératologie chez la souris : Le dichlorhydrate de cétirizine a été administré par gavage à raison de 6, 24 et 96 mg/kg/jour à des groupes de souris femelles COBS CD-1 accouplées 30 fois, entre le jour 6 et le jour 15 de gestation. Le dichlorhydrate de cétirizine à raison de doses pouvant atteindre 96 mg/kg/jour à partir des jours de gestation 6 à 15 ne s'est pas révélé embryotoxique, fœtotoxique ou tératogène.

b. Étude de tératologie chez le rat : Le dichlorhydrate de cétirizine administré par gavage à raison de 8, 25, 75 et 225 mg/kg/jour à des rates Sprague Dawley accouplées (25/dose à 8 et 25 mg/kg; 26/dose à 75 et 225 mg/kg; 26 dans le groupe témoin) du jour 6 au jour 15 de gestation, n'a pas été tératogène. L'incidence des principales malformations n'était pas liée à la dose et deux fœtus présentant ces malformations étaient tous deux des nains, un à 8 mg/kg (agnathie avec déplacement des yeux et des oreilles et microphthalmie gauche) et un à 225 mg/kg (microphthalmie gauche). Malgré les données historiques internes limitées sur ces espèces de rat (1 225-2 800 fœtus) ne faisant pas état d'agnathie ou de microphthalmie (rapport n° T-27), ces types de malformations ont été rapportés à raison d'une faible incidence au sein de données témoins portant sur des rats Charles River CD (rapport n° T-28). La dose sans effet pour ce qui est de la toxicité maternelle était de 25 mg/kg; la dose sans effet pour ce qui était de l'embryotoxicité et de la

foetotoxicité, même si elle n'a pas été clairement établie, était d'environ 8 mg/kg. À raison de 8 mg/kg, l'incidence de l'ossification moindre des os pariétaux, interpariétaux et hyoïdes crâniens était légèrement plus élevée que l'incidence des témoins, mais elle a été jugée au sein de la variabilité normale.

c. Étude de tératologie chez le lapin : Le dichlorhydrate de cétirizine administré par gavage à raison de 15, 45 et 135 mg/kg/jour à des lapines New Zealand White accouplées (16/dose à 15 et 45 mg/kg; 18/dose à 135 mg/kg; 17 dans le groupe témoin) entre les jours 6 et 18 de gestation n'a pas été tératogène. La dose sans effet pour ce qui était de la toxicité maternelle et de la toxicité embryologique et foétale était de 15 mg/kg, soit 37,5 fois la DCMP. À raison de 15 mg/kg, le gain de poids corporel maternel était légèrement moindre pendant la période post-traitement.

d. Conclusion : Les anomalies susmentionnées, survenant de manière irrégulière dans tous les groupes traités par le dichlorhydrate de cétirizine, ne sont pas survenues de manière dose-dépendante; de plus, ces types d'anomalies surviennent spontanément chez les populations animales non traitées. En outre, la plupart des anomalies observées sont survenues chez de petits foetus et à raison des doses associées à une toxicité maternelle. Il est donc impossible d'exclure un lien de causalité définitif avec le dichlorhydrate de cétirizine.

3. Étude du développement péri- et post-natal chez la souris

Le dichlorhydrate de cétirizine a été administré par gavage à des groupes de 32 souris femelles COBS CD-1 accouplées à des moments précis et ayant reçu des doses de 0, 6, 24 ou 96 mg/kg/jour à partir du jour 15 de gestation; leurs petits ont subi une autopsie pendant la période *post-partum*, peu après ou 21 jours après (sevrage). Le dichlorhydrate de cétirizine à raison de 6 et 24 mg/kg/jour, jusqu'à 60 fois la DCMP, du jour 15 de gestation jusqu'au sevrage des petits, n'a pas produit d'effet indésirable sur les conditions périnatales ou le développement de la progéniture. À raison de 96 mg/kg, le dichlorhydrate de cétirizine a été associé à de légers effets chez la mère et à un poids moyen inférieur des petits après la naissance, ainsi que de 4 à 21 jours de lactation.

Pouvoir mutagène

Le potentiel mutagène du dichlorhydrate de cétirizine a été évalué *in vitro* sur des systèmes cellulaires non mammaliens ainsi que sur des systèmes cellulaires mammaliens *in vitro* et *in vivo*. Le dichlorhydrate de cétirizine n'était pas mutagène.

Sommaire sur les études toxicologiques

Les principaux résultats des études de toxicité orale subchronique menées chez des rongeurs concernaient le foie et consistaient en une hypertrophie des hépatocytes, en une prolifération du réticulum endoplasmique lisse (REL), en une stimulation des enzymes microsomales, en une augmentation du poids du foie, en une stéatose hépatique, en une nécrose hépatique, en une augmentation ou en une réduction des taux sériques de triglycérides et en une augmentation des taux sériques de GPT, d'OCT et de SDH. Parmi des résultats, la prolifération du REL associée à la stimulation des enzymes microsomales et l'hypertrophie hépatique suivie d'une augmentation du poids du foie sont probablement des réponses pharmacologiques au dichlorhydrate de cétirizine plutôt qu'à un effet toxique. Les résultats hépatotoxiques consistant en une stéatose et en une nécrose

hépatiques, et l'altération des paramètres biochimiques semblent être liés au métabolisme hépatique important du dichlorhydrate de cétirizine chez les rongeurs.

Des marges de sécurité significatives, calculées en fonction de l'hépatotoxicité chez les rongeurs, étaient comprises entre 20 à plus de 370 fois la dose clinique maximale prévue (DCMP) étudiée chez l'humain, de 20 mg, selon les espèces, la voie d'administration et la durée du traitement.

Des résultats similaires liés au foie n'ont pas été observés chez le chien ayant reçu du dichlorhydrate de cétirizine par voie orale pendant 1 mois à raison de doses maximales de 338 fois la DCMP ou pendant 6 mois et 1 an, respectivement, à raison de 188 et 150 fois la DCMP; on n'a pas observé non plus de changements liés au foie chez les macaques de Buffon ayant reçu du dichlorhydrate de cétirizine pendant 1 mois et 1 an, respectivement, à raison de doses pouvant atteindre 375 et 112,5 fois la DCMP.

L'administration alimentaire de dichlorhydrate de cétirizine à des souris, à raison d'un maximum de 16 mg/kg/jour, soit 40 fois la DCMP, et à des rats, à raison de doses maximales de 20 mg/kg/jour, soit 50 fois la DCMP, pendant 104 semaines, n'a révélé aucune indication de potentiel carcinogène.

Récemment, une nouvelle analyse des données a démontré que l'absence d'effets indésirables quant à la viabilité embryonnaire et fœtale, au poids corporel ou à la morphologie résultait de l'administration de doses toxiques pour la mère dans le cadre d'études de toxicité développementale (segment II) chez le rat (225 mg/kg/jour, 563 fois la dose maximale clinique étudiée chez l'humain), le lapin (135 mg/kg/jour, 338 fois la dose maximale clinique étudiée chez l'humain) et la souris (96 mg/kg/jour, 240 fois la dose maximale clinique étudiée chez l'humain).

La cétirizine est un métabolite important de l'hydroxyzine chez l'humain (50 mg d'hydroxyzine = 20 mg de cétirizine). Par conséquent, l'expérience à long terme sur l'hydroxyzine est aussi une indication de l'innocuité de la cétirizine pendant la grossesse. Pendant les 30 années d'utilisation clinique, l'hydroxyzine n'a pas été associée à une augmentation des malformations congénitales chez l'humain ou à une incidence supérieure par rapport à l'incidence de fond. Par conséquent, l'exposition humaine à la cétirizine a eu lieu pendant plus de 30 ans sans indiquer que ce composé ou que la molécule mère, l'hydroxyzine, était tératogène pour l'humain. L'effet de l'hydroxyzine sur les grossesses humaines a fait l'objet d'une étude épidémiologique de grande envergure [the Collaborative Perinatal Project (Heinonen *et al.*, 1977)]. L'étude n'a pas rapporté d'augmentation des malformations congénitales chez l'humain à la suite de l'utilisation de l'hydroxyzine.

Le seul autre effet rapporté de l'hydroxyzine (à raison de 5 à 12 mg/kg) sur la grossesse chez des espèces de laboratoire était l'avortement chez les singes rhésus. Steffek *et al.* (1968) ont fait état de trois avortements et de deux progénitures normales à la suite de l'administration de 5 à 12 mg/kg de cétirizine pendant l'organogenèse. Il est connu que l'incidence des avortements est élevée chez le singe rhésus. L'absence d'interventions témoins dans cette vieille étude, de même que l'utilisation de seulement cinq animaux, ne

permettent pas de tirer de conclusion quant au lien de causalité entre cette observation et l'hydroxyzine.

RÉFÉRENCES

1. Aaronson D, Boggs P, Bronsky E, Goldberg S, Hawrylko E, Kaiser HB, Klein G, Leonardy JG, Mansmann H. Placebo-controlled comparison of cetirizine and hydroxyzine in chronic urticaria. Exposé scientifique présenté au 45^e Congrès annuel de l'American Academy of Allergy and Immunology, San Antonio, du 24 février au 1^{er} mars 1989.
2. Allegra L, Paupe J, Wieseman H.G, Baelde Y. Cetirizine for seasonal allergic rhinitis in children aged 2-6 years. *Pediatr Allergy Immunol* 1993;40:157-161.
3. Baelde Y. and Dupont P. Cetirizine in Children with Chronic Allergic Rhinitis. A Multicentre Double-Blind Study of Two Doses of Cetirizine and Placebo. *Drug Invest.*1992; 4(6):455-472.
4. 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.
5. Brik A, Tashkin DP, Gong H Jr, Dauphinee B, Lee E. Effect of cetirizine, a new histamine H₁ antagonist, on airway dynamics and responsiveness to inhaled histamine in mild asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1987;80(1):51-6.
6. Broide DH, Love S, Altman R, Wasserman SI. Evaluation of cetirizine in the treatment of patients with seasonal allergic rhinitis. (Abstract) *J Allergy Clin Immunol* 1988;81(1):176 (résumé n° 31).
7. 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.
8. Charlesworth EN, Kagey-Sobotka A, Norman PS, Lichtenstein LM. Effect of cetirizine on mast cell-mediator release and cellular traffic during the cutaneous late-phase reaction. *J Allergy Clin Immunol* 1989;83(5):905-12.
9. Corren J, Storms W, *et al.* Effectiveness of Azelastine Nasal Spray Compared with Oral Cetirizine in Patients with Seasonal Allergic Rhinitis. *Clinical Therapeutics* 2005;27(5):543-553.
10. 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.
11. Desager, J.P., Dab, 1., Horsmans, Y. et Harvengt, C. A pharmacokinetic evaluation of the second generation H₁ receptor antagonist cetirizine in very young children. *Clin Pharmacol Ther* 1993;53:431-5.

12. De Vos C, Joseph M, Leprevost C, Vorng H, Tomassini M, Capron M, Capron A. Inhibition of human eosinophil chemotaxis and of the IgE-dependent stimulation of human blood platelets by cetirizine. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1989;88(1/2):212-5.
13. De Vos C, Maleux MR, Baltes E, Gobert J. Inhibition of histamine and allergen skin wheal by cetirizine in four animal species. *Ann Allergy* 1987;59(4):278-282.
14. Dockhorn RJ, Shellenberger MK. Antihistamines: the new generation. *Immunol Allergy Pract* 1987;9(4):124-33.
15. Doms M, Vanhulle G, Baelde Y, Coulie P, Dupont P, Rihoux JP. Lack of potentiation by cetirizine of alcohol – induced psychomotor disturbances. *Eur J Clin Pharmacol* 1988;34(6):619-23.
16. Fadel R, Herpin-Richard N, Rihoux JP, Henocq E. Inhibitory effect of cetirizine 2HC1 on eosinophil migration in vivo. *Clin Allergy* 1987;17(4):373-9.
17. Fireman P, Skoner D, Tanner E, Doyle W. A primate model for the evaluation of antihistamines. *Ann Allergy* 1987;59(6 Pt 2):9-12.
18. Gengo FM, Dabronzo J, Yurchak A, Love S, Miller JK. The relative antihistaminic and psychomotor effects of hydroxyzine and cetirizine. *Clin Pharmacol Ther* 1987;42(3):265-72.
19. Gengo FM, Gabos C. Antihistamines, drowsiness, and psychomotor impairment: central nervous system effect of cetirizine. *Ann Allergy* 1987;59(6 Pt 2):53-7.
20. Ghys L, Rihoux J-P. Pharmacological modulation of cutaneous reactivity to histamine: a double-blind acute comparative study between cetirizine, terfenadine and astemizole. *J Int Med Res* 1989;17:24-7.
21. Gillman SA, Blatter M, Condemni JJ, Collins M, Olufade AO, Leidy NK, Chapman D, Kramer B. The health-related quality of life effects of once-daily cetirizine HCl syrup in children with seasonal allergic rhinitis. *Clin Pediatr* 2002;41(9):687-696.
22. 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.
23. Grossman J, Ball R, Shulan D, Spickerman V. Cetirizine vs terfenadine in the treatment of seasonal allergic rhinitis. Exposé scientifique présenté au 46e Congrès annuel de l'American Academy of Allergy and Immunology, Baltimore, du 23 au 28 mars 1990.
24. Harvey RP, Comer C, Sanders B, Westley R, Marsh W, Shapiro H, Wiener M. Model for outcomes assessment of antihistamine use for seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1996;97(6):1233-1241.

25. Hayashi S et Hashimoto S. Anti-inflammatory actions of new antihistamines. *Clin Exp Allergy* 1999;29:1593-1596.
26. Heinonen, O.P., Slone D. Shapiro S. Birth Defects and Drugs in Pregnancy. Publishing Sciences Group Inc., 1977.
27. 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.
28. 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.
29. Juhlin L, Arendt C. Treatment of chronic urticaria with cetirizine dihydrochloride non-sedating antihistamine. *Br J Dermatol* 1988;119(1):67-72.
30. 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.
31. Kaiser H, Weisberg S, Morris R, Mansmann H, Mitchell D, Settupane G, Tinkelman D, Altman R, Love S, Samuels L. A Comparison of cetirizine and chlorpheniramine vs placebo in the treatment of seasonal allergic rhinitis (résumé). *J Allergy Clin Immunol* 1989;83(1):306 (résumé n° 537).
32. 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.
33. La Rosa, M., Ranno, C., Musarra, I., Cuglielmo, F., Corrias, A. et Bellanti, J.A. Doubleblind study of cetirizine in atopic eczema in children. *Ann Allergy* 1994;73:117-122.
34. Lerepvest C, Capron M, De Vos C, Tomassini M, Capron A. Inhibition of eosinophil chemotaxis by a new antiallergic compound (cetirizine). *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1988;87(1):9-13.
35. Maddox DE, Reed CE. Clinical pharmacodynamics of antihistamines. *Ann Allergy* 1987;59(6 Pt 2):43-8.
36. Mansmann HC, Altman RA, Berman BA, Buchman E, et al. Cetirizine therapy of perennial allergic rhinitis. Affiche présentée au 44^e Congrès annuel de l'American Academy of Allergy and Immunology, Anaheim, du 11 au 16 mars 1990.

37. Masi, M., Candiani, R., van de Venne, H. A placebo-controlled trial of cetirizine in seasonal allergic rhino-conjunctivitis in children aged 6 to 12 years. *Pediatr Allergy Immunol* 1993;4(Suppl 4):47-52.
38. 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.
39. Meltzer EO. Quality of life in adults and children with allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108(1):S45-S53.
40. Michel L, De Vos C, Rihoux JP, Burtin C, Benveniste J, Dubertret L. Inhibitory effect of oral cetirizine on in vivo antigen-induced histamine and PAF-acether release and eosinophil recruitment in human skin. *J Allergy Clin Immunol* 1988;82(1):101-9.
41. 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.
42. 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.
43. Panayotopoulos SM, Panayotopoulou ES. Efficacy of cetirizine in the treatment of seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *Ann Allergy* 1990;65(2):146-8.
44. Pechadre JC, Vernay D, Trolese JF, Bloom M, Dupont P, Rihoux JP. Comparison of the central and peripheral effects of cetirizine and terfenadine. *Eur J Clin Pharmacol* 1988;35(3):255-9.
45. Rihoux JP, Dupont P. Comparative study of the peripheral and central effects of terfenadine and cetirizine 2 HCl. *Ann Allergy* 1987;59(3):235-8.
46. Schmeisser KJ, Arendt C, Bernheim J. Double-blind comparison of two effective treatments of perennial rhinoconjunctivitis. *Acta Ther* 1989;15(1):87-97.
47. 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.
48. Shamsi Z, Hindmarch I. Sedation and Antihistamines: A Review of Inter-Drug Differences using Proportional Impairment Ratios. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 2000;15:S3-S30.
49. Simons FER, Simons KJ. H₁ receptor antagonist treatment of chronic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1988;81(5 Pt 2):975-80.

50. Simons FE, Simons KJ, Chung M, Yeh J. The comparative pharmacokinetics of H₁-receptor antagonists. *Ann Allergy* 1987;59(6 Pt 2):20-4.
51. Snyder SH, Snowman AM. Receptor effects of cetirizine. *Ann Allergy* 1987;59(6 Pt 2):4-8.
52. Steffek, A.J, Verrusio A.C., King C.T. The Histology of Palatal Closure in The Rhesus Monkey (*Macaca mulatta*), *Teratology* novembre 1968;1(4):425-9.
53. Tashkin DP, Brik A, Gong H. Jr. Cetirizine inhibition of histamine-induced bronchospasm. *Ann Allergy* 1987;59(6 Pt 2):49-52.
54. Van Epps DE, Kutvirt SG, Potter JW. In vitro effects of cetirizine and histamine on human neutrophil function. *Ann Allergy* 1987;59(6 Pt 2):13-9.
55. 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.
56. Wasserman SI. Histamine and the preclinical pharmacology of cetirizine. *Ann Allergy* 1987;59(6 Pt 2):1-3.
57. Watson, Wade T.A., Simons, Keith J., Chen, X.Y., and Simons, F. Estelle R. Cetirizine: a pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation in children with seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1989;84:457-64.
58. Wilson JD, Hillas JL. Astemizole: a new long-acting antihistamine in the treatment of seasonal allergic rhinitis. *Clin Allergy* 1982;12:131-40.
59. 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
60. Étude à dose unique, sur la biodisponibilité comparative de deux formulations de dichlorhydrate de cétirizine en comprimés de 20 mg, chez des sujets à jeun. Données internes de Novopharm Limitée.
61. Monographie de Reactine[®], Pfizer Canada inc., numéro de contrôle de la présentation : 108778, date de révision : 11 mai 2007.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr NOVO-CETIRIZINE (dichlorhydrate de cétirizine)

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 NOVO-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 NOVO-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 :

NOVO-CETIRIZINE est indiqué chez les adultes et les enfants de 12 ans ou plus pour obtenir un soulagement rapide et durable de divers symptômes d'allergie comme la congestion nasale, les démangeaisons du nez et de la gorge, le picotement des yeux et le larmoiement, les éternuements, l'écoulement nasal ainsi que l'écoulement postnasal causés par les allergies saisonnières (p. ex., allergie au pollen des arbres, des plantes herbacées, de l'herbe à poux et rhume des foins) et les démangeaisons dues aux réactions cutanées de type allergique comme l'urticaire. NOVO-CETIRIZINE est également efficace pour soulager les symptômes d'allergie non saisonnière (p. ex. allergie à la poussière, aux phanères d'animaux ou aux moisissures) chez les adultes et les enfants de plus de 12 ans. Le soulagement des symptômes dure toute la journée, vous permettant ainsi de vaquer à vos tâches quotidiennes et de dormir normalement.

Les effets de ce médicament :

Vos symptômes d'allergie sont simplement le résultat d'une réaction exagérée de votre organisme dans son effort de vous protéger contre certains allergènes tels que la poussière, les phanères d'animaux, les moisissures ou le pollen libéré par les plantes herbacées, l'herbe à poux et les arbres. Lorsqu'elles détectent un allergène, les cellules de votre corps libèrent de l'histamine, une substance chimique qui se lie à des récepteurs spécifiques situés dans la peau et des tissus du corps. Ce phénomène provoque ainsi une réaction qui entraîne des démangeaisons oculaires, du larmoiement, des éternuements et de l'écoulement nasal. NOVO-CETIRIZINE (dichlorhydrate de cétirizine) aide à soulager vos symptômes d'allergie en bloquant ces récepteurs, permettant ainsi de prévenir ou de réduire plusieurs des symptômes associés aux réactions allergiques. De plus, NOVO-CETIRIZINE possède des propriétés anti-inflammatoires qui aident à réduire l'inflammation et certains symptômes comme la rougeur et l'urticaire (éruption cutanée irritante qui s'accompagne de démangeaisons).

Autres mesures pour soulager les symptômes d'allergie

Évitez le contact avec le pollen. Gardez les fenêtres fermées. Utilisez un climatiseur.

Tenez-vous au courant de l'arrivée de la saison pollinique et de la teneur en pollen atmosphérique dans votre région.

Planifiez vos activités extérieures. Demeurez à l'intérieur par temps chaud et venteux. Comme la plupart des plantes libèrent leur pollen le matin, sortez plus tard dans la journée.

Tenez-vous à distance des arbres qui produisent beaucoup de pollen, comme le bouleau, le frêne, l'érable, le chêne et le noyer.

Engagez quelqu'un pour tondre la pelouse.

Si possible, tenez-vous loin des animaux domestiques. Ne les laissez pas entrer dans votre chambre à coucher.

Conservez votre maison exempte de poussières. Enlevez les tapis, nettoyez régulièrement les conduits du système de chauffage et passez l'aspirateur fréquemment.

Protégez-vous des acariens. Recouvrez votre matelas d'une housse anti-acariens appropriée et lavez la literie fréquemment à l'eau très chaude.

Évitez le contact avec les aliments, les médicaments, les insectes et même les teintures et les plantes susceptibles de provoquer de l'urticaire (éruption cutanée irritante et prurigineuse).

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

NOVO-CETIRIZINE (dichlorhydrate de cétirizine) est contre-indiqué chez les patients hypersensibles à ce médicament ou à son composé parent, l'hydroxyzine, de même que chez les patients hypersensibles à tout autre ingrédient de la préparation (voir Les ingrédients non médicinaux : ci-dessous) et chez ceux qui souffrent d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine inférieure à 10 mL/min).

L'ingrédient médicinal est :

Le dichlorhydrate de cétirizine.

Les ingrédients non médicinaux sont :

Cellulose microcristalline, dioxyde de titane, hypromellose, lactose monohydraté, polydextrose, polyéthylène glycol, silice colloïdale, stéarate de magnésium et triacétine.

Les formes posologiques sont :

Comprimés de 20 mg.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser les comprimés NOVO-CETIRIZINE si vous êtes enceinte ou allaitez, ou encore si vous souffrez d'une maladie du foie ou des reins. En règle générale, NOVO-CETIRIZINE ne produit pas de somnolence et vous permet donc de vaquer à vos occupations normalement, mais certaines personnes peuvent se sentir endormies à cause de leurs allergies ou de l'emploi

d'antihistaminiques. En cas de somnolence, abstenez-vous de conduire un véhicule ou de faire fonctionner des machines.
CONSERVEZ CE MÉDICAMENT HORS DE LA PORTÉE DES ENFANTS.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Ne prenez pas NOVO-CETIRIZINE en même temps que d'autres substances sédatives, comme l'alcool et certains médicaments tels que les analgésiques vendus sur ordonnance, les tranquillisants, les somnifères, les antihistaminiques, les antidépresseurs et les relaxants musculaires.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle :

Comprimés (à prendre avec ou sans nourriture)

Votre médecin vous indiquera quand prendre votre médicament et quelle dose vous convient. Suivez ses instructions. La dose quotidienne ne doit pas dépasser 20 mg.

Surdosage :

Des cas de surdosage ont été signalés avec NOVO-CETIRIZINE. Les symptômes qui ont été signalés par suite de la prise d'une dose au moins cinq fois supérieure à la dose quotidienne recommandée comprennent les manifestations suivantes : confusion, diarrhée, étourdissements, endormissement, maux de tête, fatigue, démangeaisons, agitation, sédation, somnolence, diminution du niveau de conscience, accélération de la fréquence cardiaque, tremblements et incapacité à uriner. Si un surdosage semble s'être produit ou que de tels symptômes apparaissent, cessez de prendre ce médicament et communiquez immédiatement avec votre médecin ou le centre antipoison. Il est par ailleurs préférable de traiter le surdosage en milieu hospitalier. Le cas échéant, mentionnez au personnel soignant tous les autres médicaments que vous prenez ou avez pris. Si aucune aide d'urgence n'est disponible, faire vomir la victime en lui administrant du sirop d'ipéca. **IL NE FAUT CEPENDANT JAMAIS PROVOQUER DES VOMISSEMENTS CHEZ UNE PERSONNE INCONSCIENTE OU CHEZ UN ENFANT DE MOINS DE UN AN EN L'ABSENCE D'UN MÉDECIN.**

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Les effets indésirables les plus fréquents associés à NOVO-CETIRIZINE (dichlorhydrate de cétirizine) sont les maux de tête, la somnolence et la sécheresse buccale.

Si ces effets persistent, appelez votre médecin ou votre pharmacien.

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

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conservez vos comprimés entre 15 °C et 30 °C.

DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

Pour surveiller l'innocuité des médicaments, Santé Canada, par l'entremise du Programme Canada Vigilance, recueille des renseignements sur les effets secondaires graves et inattendus des médicaments. Si vous croyez avoir eu une réaction grave ou inattendue au présent médicament, vous pouvez en informer Canada Vigilance :

Téléphone sans frais : (866) 234-2345
 Télécopieur sans frais : (866) 678-6789
 Site Web : www.santecanada.gc.ca/medeffet
 Courriel : CanadaVigilance@hc-sc.gc.ca

Par courrier :

Bureau national de Canada Vigilance
 Division de l'information sur l'innocuité
 et l'efficacité des produits de santé commercialisés
 Direction des produits de santé commercialisés
 Direction générale des produits de santé et des aliments
 Santé Canada
 Pré Tunney, IA : 0701C
 Ottawa (ON) K1A 0K9

REMARQUE : Si vous avez besoin de renseignements concernant le traitement des effets indésirables, veuillez communiquer avec votre fournisseur de soins de santé avant de les déclarer à Canada Vigilance. Le programme Canada Vigilance n'offre pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Vous pouvez vous procurer ce document ainsi que la monographie complète du produit, rédigés pour les professionnels de la santé, en communiquant avec Novopharm Limitée au :
 1 (800) 268-4127 p. 5005 (anglais)
 1 (877) 777-9117 (français)
 ou en écrivant au : druginfo@novopharm.com

Ce feuillet de renseignements a été rédigé par :
 Novopharm Limitée
 30, Novopharm Court
 Toronto (Ontario)
 Canada M1B 2K9

Dernière révision : 4 septembre 2008