

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrBio-Cetirizine

(Comprimés de chlorhydrate de cétirizine)

20 mg

Antagoniste des récepteurs H₁ de l'histamine

Biomed Pharma
1B-9450 Boulevard Langelier
Montréal, Québec
H1P 3H8

Date de révision:
Le 21 décembre 2020

Numéro de contrôle: 246670

Table des matières

| | |
|--|----|
| PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ..... | 3 |
| RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT | 3 |
| INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE..... | 3 |
| CONTRE-INDICATIONS | 3 |
| MISE EN GARDE ET PRÉCAUTIONS..... | 4 |
| EFFETS INDÉSIRABLES | 5 |
| INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES | 8 |
| POSOLOGIE ET ADMINISTRATION | 9 |
| SURDOSAGE..... | 9 |
| MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE | 10 |
| CONSERVATION ET STABILITÉ | 12 |
| FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT..... | 12 |
| PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES..... | 13 |
| RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES..... | 13 |
| ESSAIS CLINIQUES | 14 |
| PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE | 17 |
| TOXICOLOGIE | 21 |
| RÉFÉRENCES | 31 |
| PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR | 33 |

Pr Bio-Cetirizine
(Comprimés de chlorhydrate de cétirizine)

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

| Voie d'administration | Forme posologique / Concentration | Tous les ingrédients non médicinaux |
|-----------------------|--|--|
| Orale | Comprimés pelliculés sous ordonnance à 20 mg | Croscarmellose sodique, cellulose microcristalline, silice colloïdale, stéarate de magnésium et blanc Opadry (hydroxypropyl méthylcellulose et dioxyde de titane). |

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Adultes et enfants de 12 ans et plus :

Bio-Cetirizine (chlorhydrate de cétirizine) en comprimé à 20 mg est indiqué pour le soulagement rapide des symptômes nasaux et autres symptômes associés à la rhinite allergique saisonnière ou apériodique (c.-à-d., éternuements, rhinorrhée, écoulement nasal, congestion nasale, larmoiement et rougeurs des yeux, picotements dans le nez/la gorge) et urticaire idiopathique chronique (p ex. prurit et urticaire).

Enfants (< 12 ans)

Les comprimés Bio-Cetirizine à 20 mg ne sont pas recommandés chez les enfants de moins de 12 ans, car leur innocuité et leur efficacité n'ont pas été établies dans ce groupe d'âge.

CONTRE-INDICATIONS

Bio-Cetirizine (chlorhydrate de cétirizine) en comprimé à 20 mg est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité connue à ce médicament ou au composé mère, l'hydroxyzine, ou aux dérivés de la pipérazine, et chez les patients qui sont hypersensibles à tout autre ingrédient de la préparation, ou chez les patients qui souffrent d'une grave insuffisance rénale (clairance de la créatinine inférieure à 10 mL/min).

MISE EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

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

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

Activités qui exigent une vigilance mentale :

À l'aide de mesures objectives, des études ont démontré que la dose de 10 mg de chlorhydrate de cétirizine n'a aucun effet sur la fonction cognitive, la performance motrice ou la latence d'endormissement chez les volontaires sains. Toutefois, dans les études cliniques, on a observé l'apparition de certains effets du SNC, particulièrement la somnolence. Dans de tels cas, on doit aviser les patients de ne pas conduire ni opérer de la machinerie. On doit également prévenir les patients d'éviter l'emploi concomitant du comprimé à 20 mg de chlorhydrate de cétirizine avec des sédatifs, y compris l'alcool, car il pourrait s'ensuivre une diminution additionnelle de la vigilance et une altération accrue de la performance du SNC. (Voir Interactions médicamenteuses).

Populations particulières

Femmes enceintes :

Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été effectuée chez la femme enceinte. Jusqu'à ce que de telles données soient disponibles, le comprimé de chlorhydrate de cétirizine à 20 mg ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, sauf sur avis contraire d'un médecin.

Des doses orales atteignant 60, 188 et 133 fois la dose maximale cliniquement étudiée chez l'humain, administrées respectivement à des souris, des rats et des lapins, n'ont provoqué aucun effet tératogène. On n'a pas, non plus, observé d'effets sur la reproduction et la fertilité à des doses aussi élevées que 40 et 10 fois la dose maximale recommandée chez l'humain chez les souris mâles et femelles, respectivement. Une dose orale équivalente à 60 fois la dose maximale cliniquement étudiée chez l'humain administrée à des souris femelles n'a affecté ni la parturition ni la lactation. Bien que les études chez les animaux n'aient indiqué aucun effet indésirable pendant la grossesse aux doses cliniquement pertinentes, de telles études ne sont pas toujours prédictives de la réponse chez les humains.

Femmes qui allaitent :

L'emploi des comprimés de chlorhydrate de cétirizine à 20 mg chez la femme qui allaite n'est pas recommandé, sauf sur indication contraire d'un médecin. Des études chez le chien beagle indiquent qu'environ 3 % de la dose sont excrétés dans le lait. Le degré de l'excrétion dans le lait maternel humain est inconnu.

Enfants :

Bio-Cétirizine ne doit pas être administré aux enfants de moins de 12 ans. (Voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.) On recommande d'administrer une préparation appropriée de cétirizine pour enfants.

Personnes âgées :

Le chlorhydrate de cétirizine a été bien toléré chez les patients de 65 ans et plus. La clairance du chlorhydrate de cétirizine diminue de façon proportionnelle à la clairance de la créatinine. Chez les patients dont la clairance de la créatinine est réduite (c.-à-d., ceux qui souffrent d'insuffisance rénale modérée), on recommande une dose de départ de 5 mg/jour (voir PHARMACOCINÉTIQUE CHEZ LES HUMAINS).

Insuffisance hépatique

Des cas occasionnels d'élévations (transaminase) des épreuves de la fonction hépatique ont été signalés pendant le traitement par le chlorhydrate de cétirizine. L'incidence observée était de 1,6 % lors des essais à court terme et de 4,4 % dans les essais de 6 mois. Ces élévations des enzymes hépatiques, principalement de l'ALT, étaient généralement réversibles. Aucune jaunisse (ictère) ni hépatite n'a été observée, et la signification clinique demeure, pour le moment, inconnue. Par conséquent, on doit faire preuve de prudence lorsqu'on administre du chlorhydrate de cétirizine en comprimés à 20 mg en présence d'hépatopathie préexistante. Chez les patients dont l'insuffisance hépatique est modérée, une dose de départ de 5 mg est recommandée.

EFFETS INDÉSIRABLES**Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques**

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

Dans le cadre de programmes de développement clinique (domestiques et internationaux), le chlorhydrate de cétirizine a été évalué chez plus de 6 000 patients à des doses quotidiennes variant de 5 à 20 mg. Les effets indésirables les plus fréquents étaient les maux de tête et la somnolence (voir le paragraphe qui suit). L'incidence des maux de tête associés au chlorhydrate de cétirizine n'était pas différente du placebo. Par ailleurs, l'incidence de la somnolence associée au chlorhydrate de cétirizine était fonction de la dose et principalement d'intensité faible à modérée.

La plupart des effets indésirables signalés pendant un traitement par le chlorhydrate de cétirizine dans le cadre des essais cliniques étaient légers à modérés. L'incidence d'abandon en raison d'effets indésirables par les patients recevant le chlorhydrate de cétirizine n'était pas significativement différente de celle du placebo (1,0 % vs 0,6 %, respectivement, dans les essais contrôlés par placebo). On n'a pas, non plus, relevé de différences d'effets indésirables en fonction du sexe ou du poids corporel.

Occasionnellement, on a signalé des cas d'élévations des transaminases hépatiques réversibles et passagers pendant le traitement par le chlorhydrate de cétirizine, sans qu'il y ait évidence de jaunisse (ictère), d'hépatite ou d'autres observations cliniques.

Les effets indésirables signalés à une incidence d'au moins 2 % des patients et plus élevée que celle observée avec le placebo au cours des essais cliniques portant sur le comprimé à 20 mg (d'une durée de une à quatre semaines) sont énumérés dans le tableau 1.

TABLEAU 1
EFFETS INDÉSIRABLES SIGNALÉS DANS LE CADRE D'ESSAIS CLINIQUES
AMÉRICAINES (E.-U.) CONTRÔLÉS PAR PLACEBO, PORTANT SUR LE
CHLORHYDRATE DE CETIRIZINE (DOSE QUOTIDIENNE TOTALE 20 mg) À UNE
FRÉQUENCE D'AU MOINS 2 % ET UNE INCIDENCE PLUS ÉLEVÉE QUE DANS LE
GROUPE PLACEBO (Incidence en pourcentage)

| Événement indésirable | Comprimé de chlorhydrate de cétirizine à 20 mg (N=272) | Placebo (N=671) | Différence de pourcentage |
|-----------------------|--|-----------------|---------------------------|
| Somnolence | 23,9 % | 7,7 % | 16,2 |
| Sécheresse buccale | 7,7 | 1,5 | 6,2 |
| Fatigue | 7,0 | 2,4 | 4,6 |

Les manifestations suivantes ont été observées peu fréquemment (à une incidence égale ou inférieure à 2 %), chez 3 982 patients ayant reçu du chlorhydrate de cétirizine à l'échelle mondiale, dans le cadre d'essais, dont une étude ouverte d'une durée de 6 mois; une relation de cause à effet avec l'administration de chlorhydrate de cétirizine n'a pas été établie.

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

Système nerveux autonome : anorexie, rétention urinaire, bouffées congestives, salivation accrue

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, problèmes de coordination, hyperesthésie, hypoesthésie, myélite, paralysie, ptose, troubles de l'allocution, spasmes musculaires et anomalie du champ de vision

Système endocrinien : trouble thyroïdien

Gastro-intestinal : nausée, pharyngites, augmentation de l'appétit, dyspepsie, douleur abdominale, diarrhée, flatulence, constipation, vomissements, stomatite ulcéreuse, troubles de la langue, aggravation des caries, stomatite, décoloration de la langue, œdème de la langue, gastrite, hémorragie rectal, hémorroïdes, méléna, anomalies de la fonction hépatique

Génito-urinaire : polyurie, infection des voies urinaires, cystite, dysurie, hématurie, urine anormale

Auditive et vestibulaire : otite, acouphène, surdité, ototoxicité

Métabolisme/nutrition : soif, œdème, déshydratation, diabète sucré

Musculosquelettique : myalgie, arthralgie, maladie osseuse, arthrose, trouble tendineux, arthrite, faiblesse musculaire

Psychiatrique : dépression, labilité émotionnelle, altération de la concentration, anxiété, dépersonnalisation, cauchemars, pensées anormales, agitation, amnésie, baisse de libido, euphorie

Mécanisme de résistance : trouble de guérison, herpès simplex, infection, infection fongique, infection virale

Respiratoire : épistaxis, rhinite, toux, trouble respiratoire, bronchospasme, dyspnée, infection des voies respiratoires supérieures, hyperventilation, sinusite, augmentation du crachat, bronchite, pneumonie

Reproductif : dysménorrhée, trouble menstruel, douleur mammaire chez la femme, saignement intermenstruel, leucorrhée, ménorragie, grossesse inattendue, vaginite, trouble des testicules

Réticuloendothélial : lymphadénopathie

Peau : prurit, éruption cutanée, trouble cutané, peau sèche, urticaire, acné, dermatite, éruption érythémateuse, sudation accrue, alopécie, œdème de Quincke, furonculose, éruption bulleuse, eczéma, hyperkératose, hypertrichose, réaction de photosensibilité, réaction de photosensibilité toxique, éruption maculopapulaire, séborrhée, purpura

Sensoriel : altération du goût (dysgueusie), agueusie, parosmie

Oculaire : anomalie de l'œil, vision anormale, douleur oculaire, conjonctivite, xérophtalmie, glaucome, hémorragie oculaire

Organisme entier : gain pondéral, douleur dorsale, malaise, douleur, douleur thoracique, fièvre, asthénie, œdème généralisée, œdème péri-orbitale, œdème périphérique, frissons, œdème dans les jambes, œdème du visage, bouffées vasomotrices, hypertrophie de l'abdomen, réaction allergique, polypes nasaux

Effets indésirables moins courants déterminés au cours des essais cliniques (< 1 %)

Le gain pondéral a été signalé comme manifestation indésirable chez 0,4 % des patients sous cétirizine lors des essais contrôlés par placebo. Dans une étude ouverte d'une durée de 6 mois, le gain pondéral moyen était de 2,8 % après 20 semaines, mais n'avait pas augmenté davantage après 26 semaines.

Anomalies des résultats hématologiques et biochimiques

On a fait état de cas occasionnels d'élévations des transaminases hépatiques réversibles, passagères pendant le traitement par la cétirizine.

Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit

Les effets indésirables suivants ont été identifiés après la commercialisation du produit avec la cétirizine : vision trouble, gonflement oculaire, sensation anormale, énurésie, anomalies de la fonction hépatique (hausse des transaminases, de la phosphatase alcaline, de l'alanine aminotransférase, de l'aspartate aminotransférase et de la γ -glutamyl transférase), dysfonction érectile, hallucination, dysgueusie, dyskinésie, dystonie, trouble de la mémoire, tremblements, arthralgie, rétention urinaire, prurit au sevrage et gain pondéral.

Après la commercialisation du produit, d'autres manifestations indésirables rares, mais potentiellement graves, ont été signalées, soit : anémie hémolytique, thrombocytopénie, dyskinésie orofaciale, grave hypotension, anaphylaxie, hépatite, glomérulonéphrite, mort-nés, cholestase et pustulose exanthémique aiguë généralisée. De plus, des cas isolés des réactions médicamenteuses indésirables suivantes ont été rapportés : convulsions, syncope, agressivité, et hypersensibilité.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Des études portant sur les interactions médicamenteuses avec le chlorhydrate de cétirizine et l'alcool ou le diazépam indiquent qu'aux doses thérapeutiques, le chlorhydrate de cétirizine n'a aucun effet additif sur l'altération de la motricité et de la performance intellectuelle provoquées par l'alcool ou le diazépam.

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

Interactions médicament-médicament

Aucune interaction médicamenteuse d'importance clinique n'a été observée avec la théophylline, la pseudoéphédrine, la cimétidine, l'érythromycine et le kétoconazole. Les données épidémiologiques suggèrent qu'il n'y aurait aucune interaction avec d'autres antibiotiques macrolides ou antifongiques dérivés d'imidazole. Lors des essais cliniques, on a mis en évidence l'innocuité de l'administration du chlorhydrate de cétirizine avec les beta-agonistes, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les contraceptifs oraux, les analgésiques narcotiques, les corticostéroïdes, les antagonistes de la H₂, les céphalosporines, les pénicillines, les hormones thyroïdiennes et les diurétiques thiazidiques. En cas de somnolence, on doit éviter l'emploi concomitant de chlorhydrate de cétirizine en comprimés à 20 mg avec des agents sédatifs en raison des effets additifs qui pourrait s'ensuivre, réduisant davantage la vigilance et performance du SNC. (Voir Activités qui exigent une vigilance mentale).

Si l'on se fie à (1) son taux relativement faible d'élimination métabolique, (2) son absence d'effet sur les intervalles QT corrigés à des concentrations plasmatiques équivalentes à trois fois la dose thérapeutique maximale, et (3) l'absence d'interaction apparente avec le kétoconazole ou l'érythromycine, il est peu probable que la cétirizine interagisse de façon significative sur le plan clinique avec d'autres macrolides, comme la clarithromycine ou d'autres antifongiques dérivés d'imidazole, tels que l'itraconazole, chez des patients dont les fonctions rénale et hépatique sont normales. Bien qu'aucune donnée avec ces autres médicaments ne soit disponible en ce moment, on n'a observé aucune évidence épidémiologique (la base de données sur l'innocuité compte 6 490 patients évalués dans le cadre d'études menées aux États-Unis et au Canada) d'interactions entre les antibiotiques macrolides et/ou les antifongiques dérivés d'imidazole et la cétirizine/l'hydroxyzine lors de l'administration par voie orale. Les données épidémiologiques ne suggèrent pas, non plus, une augmentation des effets indésirables, cardiaques ou non cardiaques, chez les patients traités par la cétirizine qui prennent, en concomitance, des macrolides ou des médicaments antifongiques dérivés d'imidazole.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

La dose initiale recommandée de chlorhydrate de cétirizine est de 5 à 10 mg par jour, en fonction de la gravité des symptômes. Les comprimés Bio-Cétirizine à 20 mg sont recommandés chez les patients de 12 ans et plus, uniquement si des doses inférieures (en vente libre) de chlorhydrate de cétirizine ne produisent pas la réponse escomptée.

Posologie recommandée et ajustement de la dose

Adultes et enfants de 12 ans et plus :

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

Personnes âgées (≥ 65 ans)

Les comprimés Bio-Cétirizine à 20 mg ne sont pas recommandés chez les patients de 65 ans et plus. La dose initiale recommandée est de 5 mg, une fois par jour.

Insuffisance hépatique

Les comprimés Bio-Cétirizine à 20 mg ne sont pas recommandés chez les patients qui présentent une insuffisance hépatique modérée ou grave. La dose initiale recommandée est de 5 mg une fois par jour.

Insuffisance rénale

Les comprimés Bio-Cétirizine à 20 mg ne sont pas recommandés chez les patients qui présentent une insuffisance rénale modéré. Chez ces patients, la dose initiale recommandée est de 5 mg une fois par jour.

Les comprimés Bio-Cétirizine à 20 mg sont contre-indiqués chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/min).

Enfants (< 12 ans)

On ne doit pas administrer les comprimés Bio-Cétirizine à 20 mg à un enfant de moins de 12 ans. On recommande d'administrer une préparation appropriée de cétirizine pour enfants.

SURDOSAGE

Des cas de surdose ont été rapportés avec le chlorhydrate de cétirizine. Les symptômes observés à la suite d'une surdose de cétirizine sont principalement associés aux effets du SNC; d'autres symptômes pourraient suggérer un effet anticholinergique. Les effets indésirables signalés après la prise d'au moins 5 fois la dose quotidienne recommandée sont : confusion, diarrhée, étourdissements, fatigue, maux de tête, malaise, mydriase, prurit, agitation, sédation, somnolence, stupeur, tachycardie,

hypertension, tremblements et rétention urinaire. On a observé une hyperactivité et une grave léthargie chez les enfants. En cas de surdose aiguë, on pourrait envisager une évacuation gastrique au cours des premières heures après l'ingestion du médicament. Le traitement doit en être un de soutien visant à soulager les symptômes; on doit aussi tenir compte de tout autre médicament ingéré en concomitance. Il n'existe aucun antidote spécifique à la cétirizine. Le chlorhydrate de cétirizine n'est pas très dialysable; la dialyse ne sera donc pas très efficace sauf si un médicament dialysable a été ingéré en même temps que la cétirizine. La dose létale minimale par voie orale chez des rongeurs est d'au moins 590 fois la dose maximale cliniquement étudiée.

Pour la prise en charge d'une surdose soupçonnée du médicament, veuillez communiquer avec le centre antipoison de votre région.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Le chlorhydrate de cétirizine, un métabolite actif humain de l'hydroxyzine, est un composé antiallergique antagoniste des récepteurs H₁ de l'histamine; ses principaux effets sont le résultat d'une médiation par l'inhibition sélective des récepteurs périphériques H₁. Le chlorhydrate de cétirizine se distingue des autres antagonistes des récepteurs H₁ de l'histamine par la présence d'une fonction de l'acide carboxylique. Cette différence pourrait être partiellement responsable de la sélectivité du chlorhydrate de cétirizine observée dans les modèles pharmacologiques et ses propriétés pharmacocinétiques distinctives chez les humains.

Pharmacodynamique

L'activité antihistaminique du chlorhydrate de cétirizine a été bien documentée dans une variété de modèles animaux et humains. Les modèles animaux *in vivo* ont présenté une activité anticholinergique ou antisérotoninergique négligeable. Les études de liaison aux récepteurs *in vitro* n'ont détecté aucune affinité mesurable pour les autres récepteurs H₁. Des études autoradiographiques ont démontré une pénétration négligeable dans le cerveau. La cétirizine administrée de façon systématique n'occupe pas significativement les récepteurs H₁ cérébraux. Plusieurs études impliquant des épreuves objectives et subjectives chez des volontaires sains ont démontré que le chlorhydrate de cétirizine à des doses égales ou inférieures à 10 mg ne présentait pas de différences significatives par rapport au placebo en ce qui concerne les effets sur le SNC, la somnolence diurne, les temps de réaction, la vigilance mentale, l'exécution des tâches, la dépression objective du SNC et diverses autres épreuves de la fonction cognitive.

Le chlorhydrate de cétirizine ne provoque pas l'exacerbation de l'asthme et est efficace pour traiter une variété de troubles impliquant l'histamine. Chez les adultes humains, des doses orales de 5-20 mg ont fortement inhibé la réaction papulo-érythémateuse provoquée par l'injection intradermique d'histamine. Le délai d'action survient dans les 20 (50 % des sujets) à 60 (95 % des sujets) minutes et 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, ainsi que les composantes de la cascade de réactions allergiques, y compris la réponse allergique inflammatoire à l'excitation antigénique cutanée, sont également inhibés.

Pharmacocinétique

Absorption : Chez les adultes, le chlorhydrate de cétirizine est rapidement absorbé après administration orale. Les concentrations plasmatiques maximales après une dose de 10 mg se situent aux alentours de 300 ng/mL et surviennent environ 1 heure après l'administration. La coadministration de chlorhydrate de cétirizine avec de la nourriture n'affecte pas la biodisponibilité telle que mesurée par l'ASC, mais l'absorption est retardée d'environ 1 heure, et la C_{max} réduite de 23 %.

Bien qu'un repas riche en matières grasses n'ait pas d'impact sur l'étendue de l'absorption de la cétirizine sous forme de comprimés à dissolution orale (ODT) telle que mesurée par l'ASCT, l'absorption est retardée d'environ 3 heures et la C_{max} est réduite d'approximativement 37 % lorsque le comprimé à dissolution orale est administré avec un repas riche en matières grasses par comparaison à l'administration du comprimé à dissolution orale administré à jeun.

Distribution : Dans la gamme de concentrations observée pendant les études cliniques, la liaison aux protéines plasmatiques est de 93 %. Le volume apparent de distribution corporelle est de 0,45 L/kg, ce qui laisse présumer qu'une large fraction du produit diffuse par la voie extravasculaire.

Métabolisme : Chez les adultes, le chlorhydrate de cétirizine est moins largement métabolisé que d'autres antihistaminiques et approximativement 60 % d'une dose administrée est excrétée inchangée en 24 heures. Une forte biodisponibilité est associée à une variation interindividuelle généralement faible des concentrations sanguines. Il est principalement attribuable au faible métabolisme de premier passage. Un seul métabolite a été identifié chez les humains – le produit de la N-désalkylation du groupe carboxyméthyle terminal. Les propriétés antihistaminiques de ce métabolite sont négligeables.

Excrétion : La demi-vie d'élimination plasmatique est d'approximativement 8 à 9 heures et ne change pas avec l'administration répétée. Les paramètres pharmacocinétiques ne sont pas dépendants de la dose, mais les concentrations plasmatiques sont proportionnelles à la dose administrée pour la marge posologique cliniquement étudiée, soit de 5 à 20 mg.

TABLEAU 2
PARAMÈTRES PHARMACOCINÉTIQUES TYPIQUES DE LA CÉTIRIZINE CHEZ LES ADULTES

| Paramètre | Adultes Dose unique à 10 mg |
|--------------------------|--|
| C_{max} (ng/mL) | 300 |
| T_{max} (h) | 1,1 |
| $T_{1/2}$ (h) | 8,0 |
| ASC (ng.h/mL) | 2871 |
| Récupération d'urine (%) | 60 |

Populations et cas particuliers

Personnes âgées : La clairance du chlorhydrate de cétirizine est réduite chez les patients âgés, mais seulement en proportion avec la réduction de la clairance de la créatinine. Ainsi, chez 16 patients dont la moyenne d'âge était de 77 ans, la demi-vie a augmentée à 12 heures. Dans le cadre d'un essai clinique, on a effectué un suivi des concentrations sanguines de chlorhydrate de cétirizine chez 59 patients âgés de 60 à 82 ans ayant reçu 10 mg de chlorhydrate de cétirizine par jour pendant 3 semaines et on n'a retrouvé aucune accumulation induite de chlorhydrate de cétirizine.

Insuffisance hépatique/insuffisance rénale : Chez les insuffisants hépatiques et rénaux légers à modérés, la clairance corporelle totale du chlorhydrate de cétirizine est réduite et l'ASC et la demi-vie augmentées par un facteur de 2 à 3. La clairance est réduite en proportion avec la diminution de clairance de la créatinine. Les concentrations plasmatiques ne sont pas affectées par l'hémodialyse. La demi-vie d'élimination plasmatique chez les patients sous dialyse est d'environ 20 heures et l'ASC plasmatique est trois fois plus élevée.

CONSERVATION ET STABILITÉ

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

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Bio-Cétirizine (comprimés de chlorhydrate de cétirizine à 20 mg) : 20 mg de chlorhydrate de cétirizine. Les comprimés à 20 mg ne sont disponibles que sur ordonnance.

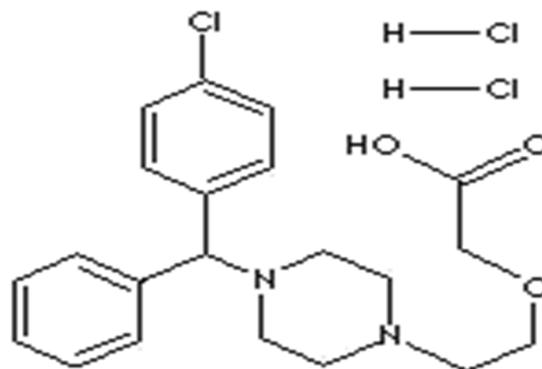
Les comprimés Bio-Cétirizine à 20 mg sont présentés sous forme de comprimés pelliculés blancs à blanc cassé, de forme ovale-rectangulaire, avec l'inscription '20' sur une face et une rainure de sécabilité sur l'autre. Les ingrédients non médicinaux comprennent : croscarmellose sodique, cellulose microcristalline, silice colloïdale, stéarate de magnésium et blanc Opadry (hydroxypropyl méthylcellulose et dioxyde de titane). Offert en flacons de plastique de 100 comprimés.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

| | |
|--------------------------------------|--|
| Dénomination commune : | Chlorhydrate de cétirizine |
| Nom propre : | Dichlorhydrate de cétirizine |
| Nom chimique : | Dichlorhydrate(±)[2-[4-[(4-chlorophenyl)phenylmethyl]-1-piperazinyl]ethoxy]-acide acétique |
| Formule moléculaire : | $C_{21}H_{25}N_2O_3Cl \cdot 2HCl$ |
| Poids moléculaire : | 461,8 g/mol |
| Propriétés physicochimiques : | Le chlorhydrate de cétirizine est une poudre blanche ou pratiquement blanche. Il est aisément soluble dans l'eau et pratiquement insoluble dans le chloroforme et l'acétone. |
| Formule développée : | |



ESSAIS CLINIQUES

Études de biodisponibilité comparative

Une étude de biodisponibilité comparative croisée avec permutation, unicentrique, à dose unique et à répartition aléatoire, a été menée à l'insu auprès de dix-sept (17) volontaires de sexe masculin, en santé et à jeun. Le taux et l'étendue de l'absorption de la cétirizine ont été mesurés et comparés après administration d'une dose unique (1 x 20 mg) de comprimés Bio-Cétirizine (chlorhydrate de cétirizine) (Biomed Pharma) et de comprimés REACTINE^{MC} (Soins-santé grand public McNeil, division de Johnson & Johnson Inc, Canada Inc.). Les résultats des données mesurées sont résumés dans le tableau qui suit.

| Cétirizine (1 x comprimé à 20 mg) À partir de données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %) | | | | |
|---|---------------------------|---------------------------|---------------------------------------|--------------------------------|
| Paramètre | À l'étude* | Référence† | Rapport des moyennes géométriques (%) | Intervalle de confiance à 90 % |
| ASC _{0-t} (ng·h/mL) | 5596,91 5761,45 (24,3) | 5647,59 5784,53 (21,8) | 99,10 | 94,22 – 104,24 |
| ASC _t (ng·h/mL) | 5846,46 6016,49 (24,2) | 5872,38 6021,62 (22,2) | 99,56 | 94,83 – 104,52 |
| C _{max} (ng/mL) | 658,01 671,65 (19,6) | 629,87 639,70 (17,9) | 104,47 | 95,57 – 114,20 |
| T _{max} [§] (h) | 0,83 (0,50 – 2,00) | 1,00 (0,50 – 2,50) | | |
| T _{1/2} [¶] (h) | 8,68 (20,4) | 8,69 (23,4) | | |

*Comprimés Bio-Cétirizine par Biomed Pharma.

†REACTINE^{MC}, Pfizer Canada Inc., Markham, Ontario, Canada (acheté au Canada)

§Exprimée uniquement en tant que valeur médiane (fourchette)

¶Exprimée uniquement en tant que moyenne arithmétique (CV en %)

L'efficacité du chlorhydrate de cétirizine pour soulager les symptômes associés à la rhinite allergique saisonnière, la rhinite allergique apériodique et l'urticaire idiopathique chronique a été démontrée dans le cadre d'essais cliniques multicentriques, à répartition aléatoire et à double insu, contrôlés par placebo. Les essais cliniques n'ont fait état que de faibles effets anticholinergiques. On a mis en évidence aucune tolérance aux effets antihistaminiques ou antiallergiques du chlorhydrate de cétirizine et le chlorhydrate de cétirizine n'a démontré aucun potentiel d'abus ou risque de dépendance.

Chez les adultes, plusieurs études impliquant des épreuves objectives et subjectives chez des volontaires sains ont démontré que le chlorhydrate de cétirizine à des doses égales ou inférieures à 10 mg ne présentait pas de différences significatives par rapport au placebo en ce qui concerne les effets sur le SNC, la somnolence diurne, les temps de réaction, la vigilance mentale, l'exécution des tâches, la dépression objective du SNC et diverses autres épreuves de la fonction cognitive.

Des études électrocardiographiques (ECG) spécifiques auprès de volontaires adultes en bonne santé à des doses atteignant 60 mg par jour (trois fois la dose maximale cliniquement étudiée) pendant 1 semaine n'ont pas prolongé les intervalles QTc et aucune prolongation de l'intervalle QTc n'a été mise en évidence lors des essais cliniques qui comprenaient également des évaluations par ECG.

Lorsqu'administré en association avec soit du kétoconazole à raison de 400 mg une fois par jour ou de l'érythromycine à raison de 500 mg aux 8 heures pendant 10 jours, la cétirizine, administrée à la dose maximale étudiée en clinique, soit 20 mg par jour, n'a pas prolongé l'intervalle QTc. D'ailleurs, la cétirizine n'a pas significativement altéré la pharmacocinétique du kétoconazole ou de l'érythromycine et la pharmacocinétique de la cétirizine n'a pas été altérée par le kétoconazole ni par l'érythromycine.

Trois essais cliniques bien contrôlés ont évalué les effets de la cétirizine (10 mg) sur la congestion nasale au moyen de scores de symptômes individuels, alors qu'elle faisait partie d'une constellation de symptômes associés à la rhinite allergique (telle qu'évaluée chez les adultes souffrant de rhinite allergique saisonnière). La cétirizine s'est avérée être significativement plus efficace que le placebo pour réduire la congestion nasale.

L'amélioration de la qualité de vie (QOL) avec le chlorhydrate de cétirizine (10 mg) chez les patients souffrant de rhinite allergique a été démontrée dans bon nombre d'études publiées (d'une durée de 2 à 6 semaines) à l'aide d'une panoplie d'outils validés pour mesurer la QOL (voir le tableau 3). On a observé une amélioration dans les domaines suivants de la qualité de vie : état physique, activités sociales et travail, vitalité et fonctionnement social, problèmes pratiques, détresse liée aux symptômes (nasal, oculaire), troubles du sommeil, et difficultés de nature émotionnelle.

TABLEAU 3
ÉTUDES CLINIQUES PARALLÈLES, À RÉPARTITION ALÉATOIRE, CONTRÔLÉES
PAR PLACEBO ET MENÉES À DOUBLE INSU DÉMONTRANT L'AMÉLIORATION DE
DIVERS DOMAINES DE LA QUALITÉ DE VIE APRÈS ADMINISTRATION RÉGULIÈRE
DE CHLORHYDRATE DE CÉTIRIZINE 10 mg (p.o.)(2-6 SEMAINES)

| Étude | Description de l'étude | Résultats |
|--------------------------|--|--|
| Bousquet J. et al (1996) | L'objectif est de déterminer l'effet de 10 mg de chlorhydrate de cétirizine sur la qualité de vie des patients souffrant de rhinite allergique. Durée de l'étude : 6 semaines. Au total, 122 sujets ont complété le bras cétirizine de l'étude versus 126 sujets pour le bras placebo. Outil de mesure validé utilisé pour évaluer la QOL : SF-36* | La qualité de vie et les symptômes nasaux ont été mesurés après 1 et 6 semaines de traitement au moyen du questionnaire SF-36. Après 6 semaines, le pourcentage de jours sans rhinite ou avec rhinite d'intensité très légère était significativement plus élevé dans le groupe cétirizine que dans le groupe placebo. La cétirizine a amélioré les neuf dimensions de la QOL (de $p = 0,01$ à $p < 0,0001$) après 1 et 6 semaines de traitement par la cétirizine. |
| Burtin B. et al (2000) | Examiner à quel point le chlorhydrate de cétirizine à 10 mg continue d'améliorer la QOL après le traitement au long cours (6 semaines) versus le traitement à court terme (1 semaine). Outil de mesure validé utilisé pour évaluer la QOL : SF-36*. À noter : Ceci est une analyse additionnelle de l'étude publiée par Bousquet et al (1996). | La poursuite du traitement pendant 5 semaines additionnelles maintient les améliorations de la QOL constatées après 1 semaine. |
| Murray JJ. et al (2002) | Évaluer les effets de la qualité de vie liés à la santé, l'innocuité et l'efficacité de 10 mg de chlorhydrate de cétirizine dans le traitement de la rhinite allergique saisonnière. Parmi les patients complétant le traitement de 2 semaines, on en comptait 413 dans le groupe cétirizine et 396 dans le groupe placebo. Outil de mesure validé utilisé pour évaluer la QOL : RQLQ† | Les scores de la QOL ont été mesurés après 2 semaines de traitement. Le groupe traité par la cétirizine a démontré une plus grande amélioration ($p < 0,001$) dans l'ensemble du RQLQ et dans les scores de domaines individuels, par comparaison au groupe placebo. |
| Noonan MJ. et al (2003) | Évaluer l'effet du chlorhydrate de cétirizine à 10 mg une fois par jour sur la QOL liée à la santé de patients adultes âgés de 18 à 65 ans et souffrant de rhinite allergique. Durée de l'étude : 2 semaines. 196 sujets ont complété le volet cétirizine de l'étude; 183 ont complété le volet placebo de l'étude. Outil de mesure validé utilisé pour évaluer la QOL : RQLQ† | Le groupe de patients traités par la cétirizine a signalé une plus grande amélioration globale de la QOL liée à la santé ($p < 0,0001$) et dans chacun des sept domaines de la QOL liée à la santé après deux semaines ($p < 0,05$ à $p < 0,001$) versus le groupe de patients sous placebo. |

* SF-36: *Medical Outcome Short-Form Health Survey*

† RQLQ: *Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire*

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

PHARMACOLOGIE ANIMALE

Le chlorhydrate de cétirizine s'est révélé être un puissant antagoniste des récepteurs dans le cadre de 14 études sur les animaux menées pour évaluer l'activité antihistaminique du médicament *in vivo*. La sélectivité du chlorhydrate de cétirizine pour les récepteurs H₁ a également été démontrée dans des études sur les organes isolés et des études sur la liaison aux récepteurs *in vitro*. Le chlorhydrate de cétirizine a démontré sa capacité à inhiber les réactions bronchiques et cutanées endogènes et exogènes provoquées par l'histamine.

Les études autoradiographiques avec de chlorhydrate de cétirizine radiomarqué chez le rat ont présenté une pénétration négligeable dans le cerveau. Les expériences *ex vivo* chez la souris ont démontré que le chlorhydrate de cétirizine administré de façon systémique n'occupe que minimalement les récepteurs H₁ cérébraux. Dans divers modèles comportementaux d'animaux et études neuropharmacologiques chez la souris, le rat et le chien, le chlorhydrate de cétirizine exhibe un manque d'effets significatifs sur le système nerveux central jusqu'à des doses de 15 mg/kg à 46 mg/kg administrées par voie orale ou par voie intrapéritonéale. Ces doses sont de 30 à 1000 fois plus élevées que la dose nécessaire pour exercer un effet antihistaminique sur des réactions cutanées.

PHARMACOLOGIE HUMAINE

Pharmacodynamie

Les études chez les volontaires normaux démontrent que le chlorhydrate de cétirizine aux doses de 5 à 20 mg inhibe considérablement la réaction papulo-érythémateuse provoquée par une injection intradermique d'histamine. Le délai d'action correspond à l'atteinte des concentrations plasmatiques maximales et cette inhibition perdure 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 chlorhydrate de cétirizine, tout comme l'urticaire induite par le froid.

Chez des sujets légèrement asthmatiques, le chlorhydrate de cétirizine aux doses de 5 à 20 mg est grandement efficace pour bloquer la bronchoconstriction provoquée par la nébulisation d'histamine, démontrant un blocage virtuellement complet à la dose de 20 mg; une modeste réduction du tonus bronchique au repos est aussi observée.

Les études chez des sujets normaux au moyen d'évaluations objectives des performances psychomotrices ont démontré que le chlorhydrate de cétirizine à des doses pouvant atteindre 20 mg n'a produit aucun changement significatif du test itératif de latence de l'endormissement, une mesure de la somnolence diurne, par comparaison au placebo. Toutefois, l'hydroxyzine à 25 mg a provoqué une réduction statistiquement significative du délai avant le début du sommeil. Lorsque la vigilance mentale a été mesurée au moyen de la fréquence critique de fusion, le chlorhydrate de cétirizine n'a

pas produit de changements importants, contrairement à l'hydroxyzine qui a considérablement réduit la vigilance mentale. Dans cette étude, le chlorhydrate de cétirizine à 10 et 20 mg et l'hydroxyzine à 25 mg ont exercé une activité antihistaminique équipotente comme le démontre la suppression de la réaction papulo-érythémateuse à l'histamine.

Plusieurs études combinant le contrôle par placebo et par témoin positif auprès de sujets normaux menées selon des protocoles croisés avec permutation comportant des évaluations objectives et subjectives du SNC et de l'altération de la performance ont démontré que le chlorhydrate de cétirizine à 10 mg était semblable au placebo. L'emploi des témoins positifs, soit des antihistaminiques qui provoquent de la sédation, p. ex. la diphenhydramine, l'hydroxyzine, la triprolidine, dans ces essais visait à vérifier si les épreuves pouvaient détecter de telles altérations. Les épreuves objectives comprenaient : épreuve multiple de latence d'endormissement (suivi par EEG), fréquence critique de fusion, temps de réaction à choix, étude de suivi continu, épreuve des mots, épreuves de conduite simulée, épreuves de ligne de montage et épreuves de conduite sur route. Les épreuves subjectives comprenaient : échelle visuelle analogue, échelle de somnolence de Stanford selon le sujet, ainsi qu'une évaluation subjective par les instructeurs de conduite.

En raison de l'association de torsades et de prolongations de l'intervalle QT avec les antihistaminiques plus récents, ainsi que l'interaction métabolique/pharmacocinétique des antihistaminiques avec l'érythromycine et le kétoconazole, trois études ont été réalisées pour évaluer les effets pharmacocinétiques et les effets sur l'ECG de la cétirizine et les interactions possibles de la cétirizine avec le kétoconazole et l'érythromycine. Ces études ont démontré que la cétirizine, seule ou en association avec l'érythromycine ou le kétoconazole, ne provoque pas de prolongations significatives de l'intervalle QTc. On n'a pas, non plus, observé d'effets par la cétirizine sur la pharmacocinétique de l'érythromycine ou du kétoconazole ni d'effets par ses deux composés sur la pharmacocinétique de la cétirizine.

Protocole 90CK16-0497 : On n'a noté aucune différence significative sur le plan statistique entre les traitements quant aux intervalles QTc moyennes avant l'administration quotidienne, indiquant que l'administration de doses multiples de cétirizine, tant à la dose maximale cliniquement étudiée (20 mg) qu'à trois fois la dose maximale cliniquement étudiée (60 mg une fois par jour) n'a aucun effet sur l'intervalle QTc relativement à l'effet placebo. De plus, la cétirizine n'a eu aucun effet statistiquement significatif sur l'intervalle QT (non corrigé) ni sur la fréquence cardiaque tels que mesurés par l'intervalle RR. Cette observation était constante à tous les jours d'administration telle que l'indique l'absence d'interactions statistiquement significatives pour le traitement-par-jour pour chacun des trois paramètres, ce qui suggère que, au cours des premiers 7 jours de traitement, la cétirizine ne produit ni un effet transitoire précoce passager ni un effet cumulatif tardif. De plus, il n'y avait pas de différences significatives par rapport aux changements moyens des intervalles QTc, QT et RR entre la pré-administration et 1, 2, 4, et 6 heures après l'administration de la dose, ce qui indique qu'une dose de cétirizine n'a aucun effet aigu sur l'intervalle QT ou la fréquence cardiaque comparativement au placebo pour aucune des heures suivant l'administration pendant jusqu'à 7 jours de traitement. Les profils concentration plasmatique-temps de la cétirizine étaient proportionnels à la dose.

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

Protocole 92KC16-0604 : Cette étude visait à déterminer si la cétirizine provoquait une prolongation de l'intervalle QT en présence d'érythromycine et pour déterminer s'il y a interaction pharmacocinétique entre la cétirizine et l'érythromycine chez des jeunes hommes en santé. Il s'agissait d'une étude croisée avec permutation, à doses multiples et à répartition aléatoire, ouverte (à l'insu du cardiologue) avec période de retrait. Les deux schémas thérapeutiques administrés dans cette étude étaient les suivants :

| | | |
|-----------------|--------------|---|
| Schéma 1 | Jour 1 : | placebo une fois par jour |
| | Jours 2-6 : | 20 mg de cétirizine une fois par jour |
| | Jours 7-16 : | 500 mg d'érythromycine aux 8 heures et 20 mg de cétirizine une fois par jour |

| | | |
|-----------------|--------------|--|
| Schéma 2 | Jour 1 : | placebo une fois par jour |
| | Jours 2-6 : | 500 mg d'érythromycine aux 8 heures |
| | Jours 7-16 : | 500 mg d'érythromycine aux 8 heures and 20 mg de cétirizine une fois par jour |

Le changement moyen par rapport aux valeurs initiales de l'intervalle QTc de Hodges après 5 jours d'administration de cétirizine seule et d'érythromycine seule était de -5,10 msec et 3,01 msec, respectivement. Après 10 jours additionnels d'administration avec le traitement d'association, le changement moyen par rapport aux valeurs initiales était de -3,71 msec pour le traitement d'association chez les patients qui avaient pris la cétirizine seule et de -0,39 msec pour le traitement d'association chez les patients qui avaient pris l'érythromycine seule. D'après ces changements moyens, l'effet de l'interaction médicamenteuse a été estimé à 0,03 msec, ce qui, statistiquement parlant, n'est pas significativement différent de zéro. Ce résultat indique que tout effet possible sur les changements de l'intervalle QTc de Hodges attribuable à l'un ou l'autre des médicaments n'est pas altéré par la présence de l'autre, et que l'effet du traitement d'association sur l'intervalle QTc de Hodges est la somme des effets des agents individuels. L'effet estimé de la cétirizine est de -5,08 msec, ce qui représente une réduction statistiquement significative par rapport aux valeurs initiales. L'effet de 3,03 msec estimé pour l'érythromycine n'est pas statistiquement significatif. Ces résultats indiquent que la cétirizine n'a pas provoqué de prolongation moyenne de l'intervalle QTc de Hodges, et puisque l'effet de l'administration associée n'est que la somme de chaque composant (estimé à -2,05), il n'y a pas de prolongation moyenne significative associée avec le traitement d'association.

Aucun sujet n'a présenté de prolongation de 10 % de l'intervalle QTc de Hodges par rapport aux valeurs initiales pendant le traitement par la cétirizine seule. Huit sujets ont présenté au moins 1

prolongation égale ou supérieure à 10 %. Deux sujets (13,3 %) ont présenté une augmentation égale ou supérieure à 10 % pendant le traitement par l'érythromycine seul, 2 sujets (14,3 %) pendant le traitement d'association chez les patients qui avaient pris la cétirizine seule et 4 sujets (26,7 %) ont eu une incidence pendant le traitement d'association chez les patients qui avaient pris l'érythromycine. La prolongation maximale survenue, tous sujets confondus, dans le cadre de l'étude était de 17,8 %; elle est survenue pendant le traitement par l'érythromycine seul. On n'a constaté aucune interaction pharmacocinétique significative entre la cétirizine et l'érythromycine lorsque les deux agents sont administrés en concomitance aux doses et schémas thérapeutiques.

Protocole 92CK16-0603 : Cette étude visait à déterminer si la cétirizine provoque une prolongation de l'intervalle QT en présence de kétoconazole et pour déterminer s'il y avait interaction pharmacocinétique entre la cétirizine et le kétoconazole chez des jeunes hommes en bonne santé. Il s'agissait d'une étude croisée avec permutation, à doses multiples et à répartition aléatoire, ouverte (à l'insu du cardiologue). Les deux schémas thérapeutiques administrés dans cette étude étaient les suivants :

| | | |
|-----------------|--------------|--|
| Schéma 1 | Jour 1 : | placebo une fois par jour |
| | Jours 2-6 : | 400 mg de kétoconazole une fois par jour |
| | Jours 7-16 : | 400 mg de kétoconazole une fois par jour et 20 mg de cétirizine une fois par jour |

| | | |
|-----------------|--------------|---------------------------------------|
| Schéma 2 | Jour 1 : | placebo une fois par jour |
| | Jours 2-6 : | placebo une fois par jour |
| | Jours 7-16 : | 20 mg de cétirizine une fois par jour |

Il n'y a eu aucun effet statistiquement significatif d'interaction médicamenteuse sur les changements de l'intervalle QTc de Hodges par rapport aux valeurs initiales. Ce résultat indique que l'effet du traitement d'association sur l'intervalle QTc de Hodges est la somme des effets des agents individuels. Les effets de chaque médicament seul sur les changements de l'intervalle QTc de Hodges par rapport aux valeurs initiales étaient statistiquement significatifs, avec une augmentation moyenne de 8,16 msec et 8,32 msec pour la cétirizine et le kétoconazole, respectivement. D'après ces observations, l'effet du traitement d'association sur les changements de l'intervalle QTc de Hodges est estimé à 16,48 msec.

Aucun sujet n'a présenté de prolongations de 10 % ou plus de l'intervalle QTc de Hodges par rapport aux valeurs initiales pendant le traitement de 5 jours par placebo. Deux sujets (13,3 %) ont présenté une augmentation de l'intervalle QTc égale ou supérieure à 10 % pendant le traitement de 10 jours par la cétirizine, 1 sujet (6,3 %) pendant le traitement de 5 jours par le kétoconazole et 5 sujets (31,3 %) ont eu une incidence pendant le traitement d'association (2 pendant la phase I de l'étude et 3 pendant la phase II de l'étude). La prolongation maximale observée, tous sujets confondus, en cours d'étude a été de 14,3 %; elle est survenue pendant le traitement d'association. La cétirizine n'a pas affecté, de façon significative, la pharmacocinétique plasmatique du kétoconazole.

Selon la formule de Bazett's pour QTc, 3 sujets ont présenté un total de 12 occurrences de QTc >440 msec. Il y a eu 1 occurrence sous placebo, 4 sous traitement par la cétirizine et 7 sous traitement d'association. Ces occurrences de QTc >440 msec étaient épisodiques et non soutenues.

Les résultats de l'étude du protocole 90CK16-0497 démontrent que la cétirizine seule en doses multiples atteignant jusqu'à 60 mg (trois fois la dose maximale recommandée de 20 mg) ne provoque pas de prolongation de l'intervalle QTc. La cétirizine n'a pas augmenté la QTc moyenne ni le pourcentage de patients qui présentaient des augmentations égales ou supérieures à 10 % de l'intervalle QTc après l'administration de la dose. La pharmacocinétique de la cétirizine était linéaire pour la totalité de la marge posologique et on n'a observé aucune augmentation de l'intervalle QTc attribuable à la dose. Les résultats des protocoles d'étude 92CK16-0603 et 0604 démontrent qu'il n'y a aucune interaction significative de la cétirizine sur l'intervalle QTc ni avec le kétoconazole ni avec l'érythromycine. Lorsque la cétirizine est administrée à la dose maximale recommandée de 20 mg par jour, elle ne prolonge pas l'intervalle QTc lorsqu'elle est associée à soit 400 mg de kétoconazole une fois par jour ou 500 mg d'érythromycine aux 8 heures pendant 10 jours. De plus, la cétirizine n'a pas significativement altéré la pharmacocinétique ni du kétoconazole ni d l'érythromycine et la pharmacocinétique de la cétirizine n'a pas non plus été altérée par le kétoconazole ou l'érythromycine.

Quant à l'effet sur la QTc de la cétirizine seule dans les études sur les interactions, une légère réduction cliniquement insignifiante a été observée dans l'étude sur l'interaction érythromycine-cétirizine, et une légère augmentation cliniquement insignifiante de l'intervalle QTc a été observée dans l'étude cétirizine-kétoconazole. Cependant, cette légère augmentation pourrait être le résultat d'autres facteurs. Par exemple, dans 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 provenant de l'étude sur la cétirizine à 20-60 mg (protocole 90CK16-0497) avec celles des deux études sur les interactions, on a préparé une analyse basée sur la formule QTc de Hodges et des modèles statistiques semblables aux analyses des études sur les l'interactions. D'après cette analyse, des augmentations de l'intervalle QTc de 5,4 msec, 3,0 msec et 7,3 msec pour le placebo, 20 mg et 60 mg de cétirizine, respectivement, ont été observées à la fin du jour 7 de la période de traitement. On a découvert un intervalle RR raccourci dans tous les groupes de traitement, y compris le groupe placebo. L'augmentation associée au traitement par placebo indique que d'autres facteurs peuvent affecter l'intervalle QTc comme le déconditionnement pendant la période de confinement, qui est essentiellement un effet du temps.

TOXICOLOGIE

Études de toxicité chronique

1. Rongeurs

On a administré du chlorhydrate de cétirizine par voie orale ou intraveineuse à des animaux à jeun, soit 10 animaux/sexe/dose. Les signes cliniques, la consommation alimentaire et la mortalité ont été observés pendant 14 jours; les poids corporels ont été documentés à 1 et 2 semaines, et tous les animaux ont été autopsiés. Les résultats n'ont révélé aucune différence des signes cliniques ou de la létalité pour aucun sexe. La dose orale non létale pour le sexe le plus sensible était 250 fois la dose clinique

maximale prévue (DCMP) de 0,4 mg/kg (20 mg/50 kg). La gravité des symptômes était liée à la dose. Les principaux symptômes, soit la cyanose et la dyspnée, étaient également liés à la dose. Après administration orale à des rats, des décès sont survenus dans les 24 heures; après l'administration i.v., tous les décès sont survenus en 10 minutes et les survivants se sont rétablis en 1-3 heures. Chez les souris, les décès sont survenus au cours des 3 premiers jours après l'administration orale et en 24 heures, dans la plupart des cas, après administration intraveineuse. Les résultats des études de toxicité aiguë chez les rongeurs sont résumés dans le tableau 4.

TABLEAU 4

| Espèces | Sexe | Dose non létale maximale mg/kg | | DL ₅₀ (Intervalle de confiance de 95 %) mg/kg | | Rapport DL ₅₀ |
|---------------|------|--------------------------------|-----|--|---------------|--------------------------|
| | | PO | IV | PO | IV | PO/IV |
| Rats (Wistar) | M | 237 | ND* | 703 (305-1175) | 66 (58-96) | 10,65 |
| | F | 237 | 42 | 865 (553-1353) | 70 (61-82) | 12,36 |
| Souris (NMRI) | M | 237 | 240 | 600 (375-1391) | 336 (301-476) | 1,79 |
| | F | 100 | 240 | 752 (432-5114) | 301 (264-366) | 2,50 |

* ND = Non déterminé.

2. Chien

On a administré du chlorhydrate de cétirizine oralement à des groupes de 2 chiens beagle à jeun (1M; 1F) à des doses de 40, 80, 160, ou 320 mg/kg et par voie i.v. dans la veine céphalique à une dose de 70 mg/kg à 2 chiens beagle à jeun (1M; 1F) et de 125 mg/kg to 1 chienne beagle à jeun. Les signes cliniques, la consommation alimentaire et la mortalité ont été observés quotidiennement pendant 14 jours.

Orale : On n'a observé aucun symptôme à 40 mg/kg; à 80 mg/kg, on a fait état d'une augmentation de la fréquence cardiaque; aux doses plus élevées, on a observé des vomissements; dans cette étude, la dose orale non létale était d'environ 320 mg/kg, 800 fois la DCMP.

I.V. : À 70 mg/kg, salivation et hématurie ont été observées; à 125 mg/kg, le mâle traité est mort, ainsi la dose i.v. non létale maximale dans ces conditions était de 70 mg/kg, 175 fois la DCMP. L'administration de solution pédiatrique de cétirizine et de véhicule correspondant à une dose unique de 20 mg/kg n'ont produit aucun signe significatif de toxicité.

Études de toxicité chronique

1. Étude de quinze jours chez les souris

Des études orales de quinze jours comparant le dosage par gavage au dosage dans l'alimentation chez les souris (6/sexe/dose) à des doses de 5, 10, 20, 40, 80, ou 160 mg/kg/jour ont révélé que des conditions hépatiques semblables, soit une augmentation du poids du foie et une hypertrophie des hépatocytes périacineux, ont été induites par les deux voies d'administration. Les observations étaient semblables tant en caractère, qu'en fréquence et en gravité. On a fait état de stéatose des hépatocytes périacineux chez seulement 3 souris (2 mâles, 1 femelle) à 160 mg/kg administrés par gavage.

2. Étude de quatre semaines chez la souris

L'administration alimentaire de chlorhydrate de cétirizine à des souris (16/sexe/dose) à des doses de 1, 3, 9, 27 ou 81 mg/kg/jour pendant 4 semaines a donné lieu à des changements hépatiques qui étaient plus prononcés chez les souris mâles que chez les femelles. Chez les mâles, le traitement a provoqué une hypertrophie hépatique centrolobulaire minimale à modérée à des doses de 3 mg/kg ou plus.

Chez les femelles, le traitement a provoqué l'induction des enzymes microsomales aux doses de 9 mg/kg ou plus, et une élévation des taux sériques des triglycérides à 27 et 81 mg/kg. L'augmentation du poids du foie, l'hypertrophie et/ou la stéatose hépatiques ne sont pas survenues chez les souris femelles.

Un examen par microscopie électronique des foies des souris mâles a révélé une prolifération modérée ou minimale du réticulum endoplasmique lisse et une diminution apparente relative de la quantité de réticulum endoplasmique rugueux dans les hépatocytes centrolobulaires chez toutes les souris mâles recevant 27 mg/kg/jour. Il y avait également présence de prolifération du réticulum endoplasmique lisse chez 5/10 souris mâles recevant 9 mg/kg/jour.

3. Étude de réversibilité de quatre semaines chez les souris

Afin de déterminer la réversibilité des changements hépatiques chez les souris, le chlorhydrate de cétirizine a été administré à des souris mâles et femelles (36/sexe/dose) par mélange alimentaire à des doses de 40, ou 160 mg/kg/jour pendant 4 semaines, suivi de périodes de retrait de 4 et 13 semaines. Après 4 semaines de traitement par le chlorhydrate de cétirizine, des changements hépatiques et/ou liés au foie, semblables à ceux observés dans le cadre d'études de toxicité antérieures menées sur des souris ont été provoqués.

Après la période de retrait de 4 semaines, les paramètres biochimiques sériques, les taux de lipides hépatiques, l'activité des enzymes microsomales responsables du métabolisme du médicament, et les résultats des examens du foie par microscopie électronique étaient essentiellement semblables à ceux des témoins. Bien qu'elle était toujours évidente à ce moment, l'augmentation des poids du foie, ainsi que les observations macroscopiques et microscopiques du foie, indiquait une tendance vers la réversibilité. Après le retrait de 13 semaines, les changements hépatiques n'étaient plus apparents.

4. Étude de quinze jours chez les rats

Des études de quinze jours comparant l'administration par gavage à l'administration dans les aliments chez des rats (6/sexe/dose) à des doses de 5, 10, 20, 40, 80, ou 160 mg/kg/jour ont révélé que des changements hépatiques, consistant d'augmentation du poids du foie, d'hypertrophie des hépatocytes périacineux et de stéatose hépatique à grosses gouttelettes, ont été induits par les deux voies d'administration. Toutefois, ces observations sont survenues plus souvent et avaient tendance à être plus graves avec l'administration dans les aliments.

5. Étude de gavage d'un mois chez les rats

Dans une étude préliminaire visant à investiguer la toxicité par organe cible, le chlorhydrate de cétirizine a été administré aux rats (10/sexe/dose) par gavage oral pendant 1 mois à des doses de 25,

75, et 225 mg/kg/jour. À 225 mg/kg, le traitement a été associé à une augmentation des valeurs sériques d'alpha-2-globuline et des poids du foie chez les mâles et les femelles, une augmentation des valeurs de cholestérol sérique chez les rats femelles, et une stéatose et une nécrose hépatiques chez tous les rats. La stéatose et la nécrose hépatiques ont également été signalées chez 3 rats mâles à 75 mg/kg. On n'a observé aucune élévation significative liée au traitement des taux d'enzymes sériques chez les rats mâles, y compris la phosphatase alcaline, le LDH, l'ASAT, l'ALAT, et le sorbitol déshydrogénase (SDH). Toutes les sections du foie colorées à l'hématoxyline et à l'éosine (H&E) et au Oil Red O provenant des animaux des deux sexes ont été réévaluées. Les résultats indiquent une hypertrophie de la zone centrale du foie et/ou une hypertrophie centrolobulaire chez les rats et les rates à 75 et 225 mg/kg; une stéatose hépatique chez 2 mâles à 75 mg/kg et chez 10 mâles et 1 femelle à 225 mg/kg, et une zone de nécrose centrolobulaire dans un lobe de 1 rat mâle à 225 mg/kg. On n'a observé aucune évidence de nécrose centrolobulaire chez les animaux mâles à la dose moyenne ni chez 9/10 rats mâles à la dose élevée.

6. Études de quatre semaines portant sur l'alimentation chez les rats

L'administration de chlorhydrate de cétirizine dans les aliments de rats (16/sexe/dose) à des doses de 2, 6, 18, 54, ou 160 mg/kg/jour pendant 4 semaines a provoqué des changements hépatiques qui, comme dans les études orales par gavage, étaient plus prononcés chez les mâles que chez les femelles. À 54 et 160 mg/kg, une augmentation du poids du foie a été rapportée chez les rats mâles et une hypertrophie hépatique centrolobulaire, une induction des enzymes microsomales et une stéatose de la zone centrale du foie et/ou une stéatose centrolobulaire ont été observées chez les rats des deux sexes. Parmi les autres observations, on compte une faible consommation alimentaire chez les femelles à 18 (94,3 %), 54 (94,7 %) et 160 (92,1 %) mg/kg, et des gains de poids corporel moins élevés chez les rats et les rates à 160 mg/kg. Une légère augmentation de l'activité érythropoïétique dans la rate, caractérisée par des augmentations des paramètres érythropoïétiques et des leucocytes, une augmentation du poids de la rate, et une augmentation minimale de la cellularité de la pulpe rouge de la rate, a été observée chez les rats mâles traités, particulièrement à 54 ou 160 mg/kg. Toutefois, il n'y a eu aucun changement microscopique associé de la moelle osseuse.

7. Étude de réversibilité de quatre semaines chez les rats

Afin de déterminer la réversibilité des changements chez les rats, le chlorhydrate de cétirizine a été administré aux rats et aux rates (30/sexe/dose) mélangé à leurs aliments à des doses de 40, ou 160 mg/kg/jour pendant 4 semaines, suivi de périodes de retrait de 4 et 13 semaines. Après 4 semaines de traitement par le chlorhydrate de cétirizine, des changements hépatiques et/ou liés au foie, semblables à ceux observés dans le cadre d'études de toxicité antérieures menées chez le rat ont été provoqués. Après la période de retrait de 4 semaines, les paramètres biochimiques sériques, les taux de lipides hépatiques, l'activité des enzymes responsables pour la métabolisation du médicament, les poids du foie, les observations du foie par microscope électronique, et les observations hépatiques macroscopiques et microscopiques étaient semblables à ceux des témoins, indiquant une réversibilité de tous les effets hépatiques ou liés au foie observés.

8. Étude de gavage de six mois chez les rats

L'administration orale de chlorhydrate de cétirizine à des rats (25/sexe/dose) par gavage à des doses de 8, 25, ou 75 mg/kg/jour pendant 6 mois a produit des changements hépatiques consistant d'hypertrophie, d'augmentation du poids du foie, de valeurs biochimiques sériques altérés (après 3 mois de traitement) et de stéatose. Les modifications étaient moins prononcées après 6 mois qu'après 3 mois et les mâles ont été plus affectés que les femelles.

Lors du sacrifice intérimaire à 3 mois, une hypertrophie hépatique a été observée chez les deux sexes à toutes les doses de traitement. Le degré était lié à la dose, variant de minime à modéré. On a signalé une augmentation du poids du foie chez les mâles à 75 mg/kg et chez les femelles à 25 et 75 mg/kg. Une stéatose hépatique minime à légère a été observée chez 1 mâle à 25 mg/kg et chez 3 mâles et 1 femelle à 75 mg/kg. La stéatose était associée à une légère baisse des taux sérique des triglycérides à 75 mg/kg. Les taux de SDH sérique étaient élevés chez les mâles à toutes les doses et chez les femelles à 75 mg/kg.

Après 6 mois de traitement, l'incidence d'hypertrophie hépatique était moins élevée qu'à 3 mois, et l'incidence de stéatose hépatique était semblable aux résultats observés à 3 mois. Les résultats de l'examen par microscope électronique des foies provenant de plusieurs témoins et animaux traités par la forte dose ont révélé une prolifération définitive du réticulum endoplasmique lisse chez les rats mâles traités et une légère prolifération du réticulum endoplasmique lisse chez 1 rate traitée.

9. Étude d'un mois chez les chiens

On a administré du chlorhydrate de cétirizine oralement (capsules) à des chiens beagle (3/sexe/dose) à des doses de 15, 45 ou 135 mg/kg/jour pendant 1 mois. À 15 et 45 mg/kg, le chlorhydrate de cétirizine a été bien toléré ne provoquant qu'une fréquence accrue des vomissements, 2,5 % et 7,1 %, respectivement, supérieure à l'incidence (0,6 %) rapportée chez les témoins. À 135 mg/kg, le traitement a augmenté l'incidence des vomissements (17,2 %) et provoqué des tremblements corporels, de la salivation, de l'ataxie, une perte de poids corporel et une consommation réduite de nourriture chez 2 chiennes à la fin de la période de traitement, ainsi qu'une réduction de la gravité spécifique moyenne de l'urine associée à une augmentation du volume d'urine, une légère augmentation de la moyenne de phosphatase alcaline sérique et une légère augmentation des alpha-2-globulines pour les femelles à 4 semaines. L'examen histopathologique des tissus de tous les chiens à l'étude n'a révélé aucune altération attribuable au traitement.

10. Étude de six mois chez les chiens

Dans une étude de 6 mois (avec sacrifice intérimaire à 3 mois), le chlorhydrate de cétirizine était administré oralement (capsules) à des chiens beagle (5/sexe/dose) à des doses de 8, 25, ou 75 mg/kg/jour. À 8 mg/kg pendant 6 mois, 20 fois la DCMP, l'administration de chlorhydrate de cétirizine a été bien tolérée ne provoquant qu'une très légère augmentation de l'incidence de vomissements (0,8 %) par rapport à l'incidence signalée pour les témoins (0,3 %). À 25 et 75 mg/kg, 62,5 et 187,5 fois la DCMP, le traitement par le chlorhydrate de cétirizine a donné lieu à une incidence accrue des vomissements, 1,6 % et 4,0 % respectivement, une réduction du gain de poids corporel chez les chiennes, 27 % et 47 % respectivement, après 27 semaines de traitement. De plus, à 75 mg/kg, 1

chien mâle est mort et un 2^e chien mâle est devenu moribond et a été sacrifié en cours d'étude. Un examen histopathologique des tissus n'a révélé aucune lésion attribuable au traitement.

11. Étude de deux semaines chez les singes

Dans une étude d'une durée de 2 semaines, on a administré du chlorhydrate de cétirizine par gavage oral à des singes cynomolgus (1/sexe/dose) à des doses de 50, 100, ou 200 mg/kg/jour. À 200 mg/kg, on a fait état de vomissements, de salivation, et d'autres signes indicatifs d'une condition débilitante. Les deux singes à cette dose ont présenté une perte progressive de leur poids corporel et une réduction marquée de la consommation de nourriture pendant la période de traitement. Un des singes à 50 mg/kg (124 g) et un des singes à 100 mg/kg (183 g) ont également présenté une perte de poids corporelle pendant la période de traitement. Des examens histopathologiques ont révélé une infiltration graisseuse minimale à modérée dans les hépatocytes centrolobulaires des deux singes à 200 mg/kg.

12. Étude de quatre semaines chez les singes

Dans une étude de 4 semaines, le chlorhydrate de cétirizine a été administré par gavage oral à des singes cynomolgus (3/sexe/dose) à des doses de 17, 50 ou 150 mg/kg/jour. Des vomissements, une posture recroquevillée, un pelage en mauvais état, des tremblements des membres, de motions de grattage anormales et une température corporelle réduite ont été observés chez les animaux traités à 150 mg/kg. Un singe femelle à 150 mg/kg est devenue moribonde et a été sacrifiée au 22^e jour de traitement. Cet animal présentait un état corporel affaibli; une réduction marquée de la consommation d'aliments, une perte de poids globale de 622 g; un taux d'urée sérique élevé, des taux de GPT et de GOT avec réduction de calcium et de triglycérides sériques, et une fréquence cardiaque ralentie avec arythmie sinusale remarquée sur le tracé d'un ECG effectué immédiatement avant le sacrifice.

On n'a rapporté aucune observation microscopique en lien avec le traitement. On a enregistré des pertes de poids corporel marquées pour la majorité des singes à 150 mg/kg. Les résultats d'épreuves de laboratoire effectuées au cours de la 4^e semaine de traitement ont révélé une réduction des taux d'ornithine carbomoyltransférase (OCT) et de SDH pour les groupes recevant 50 ou 150 mg/kg, et des taux de triglycérides accru pour le groupe recevant 150 mg/kg. On n'a détecté aucun changement des activités des enzymes microsomaux hépatiques mesurées et aucune anomalie attribuable au traitement n'a été observée.

13. Étude d'un an chez les chiens

L'administration orale (capsule) de chlorhydrate de cétirizine à des chiens beagle (5/sexe/dose) à des doses de 4, 15, ou 60 mg/kg/jour pendant 52 semaines a été bien tolérée et n'a pas produit d'observations toxicologiques significatives. Une incidence accrue des vomissements attribuables à la dose, atteignant 6,3 % à 60 mg/kg, dans l'heure suivant l'administration de la dose est survenue dans tous les groupes de traitement. On n'a observé aucun autre signe clinique lié au traitement. À l'autopsie, les activités des enzymes hépatiques responsables de la métabolisation du médicament ont été évaluées pour chaque chien. Le chlorhydrate de cétirizine, à des doses atteignant 60 mg/kg/jour, n'a pas provoqué l'induction des enzymes hépatiques microsomaux responsables de la métabolisation des médicaments, ni des taux de protéines microsomaux ou du cytochrome P-450.

14. Étude d'un an chez les singes

L'administration orale (gavage) de chlorhydrate de cétirizine à des singes cynomolgus (5/sexe/dose) à des doses de 5, 15 ou 45 mg/kg/jour pendant 52 semaines a été bien tolérée et n'a pas produit d'observations toxicologiques d'importance. Une incidence accrue, liée à la dose, de salivation au moment de l'administration de la dose ou peu de temps après a été signalée à toutes les doses. À l'autopsie, les activités des enzymes hépatiques responsables de la métabolisation du médicament ont été évaluées pour chaque singe. Le chlorhydrate de cétirizine, à des doses atteignant 45 mg/kg/jour, n'a pas provoqué l'induction des enzymes hépatiques microsomaux responsables de la métabolisation des médicaments, ni des taux de protéines microsomaux ou du cytochrome P-450.

Carcinogénicité

1. Étude de deux ans chez les souris

L'administration alimentaire de chlorhydrate de cétirizine à des souris (52/sexe/dose) à des doses de 1, 4, ou 16 mg/kg/jour pendant 104 semaines n'a mis en évidence aucun potentiel carcinogène à des doses équivalentes à 40 fois la dose quotidienne maximale cliniquement étudiée chez les humains (20 mg).

2. Étude de deux ans chez les rats

L'administration alimentaire de chlorhydrate de cétirizine à des rats (50/sexe/dose) à des doses de 3, 8, ou 20 mg/kg/jour pendant 104 semaines n'a mis en évidence aucun potentiel carcinogène à des doses équivalentes à 50 fois la dose quotidienne maximale cliniquement étudiée chez les humains.

Les observations microscopiques non néoplasiques attribuables au traitement consistaient en une tendance vers une incidence accrue de vacuolisation centrolobulaire et un dépôt de gras dans le foie chez les rats mâles à 8 et 20 mg/kg, et d'une légère augmentation, non liée à la dose, d'ulcération de l'estomac non glandulaire chez les rates.

Tératologie et reproduction

1. Étude de reproduction et de fertilité chez les souris

Le chlorhydrate de cétirizine a été administré par gavage oral à des doses de 0, 4, 16 et 64 mg/kg/jour à des groupes de souris COBS CD-1, soit 20 mâles et 40 femelles, dans le cadre d'une étude portant sur la reproduction et la fertilité. Il n'y a pas eu d'effet sur la fertilité des mâles et des femelles, ni sur leur performance reproductive, ni sur le développement des souriceaux à travers 2 générations à des doses orales pouvant atteindre 16 mg/kg, soit 40 fois la dose clinique maximale prévue (DCMP) de 20 mg.

2. Tératologie

a. Étude tératologique chez les souris : On a administré du chlorhydrate de cétirizine par gavage oral à des doses de 6, 24, et 96 mg/kg/jour à des groupes de 30 souris COBS CD-1 femelles, accouplées à un moment précis, du 6^e au 15^e jour de gestation. Le chlorhydrate de cétirizine à des doses atteignant 96 mg/kg/jour du 6^e au 15^e jour de la gestation n'était ni embryo-fœtotoxique ni tératogène.

b. Étude tératologique chez les rats : Le chlorhydrate de cétirizine, administré par gavage oral à des doses de 8, 25, 75 et 225 mg/kg/jour à des rates Sprague Dawley accouplées (25/26 animaux/dose) du 6^e au 15^e jour de gestation, n'était pas tératogène. L'incidence de malformations majeures n'était pas liée à la dose et les 2 fœtus présentant ces malformations étaient deux avortons, 1 à 8 mg/kg (agnathie avec déplacement des yeux et des oreilles et microphthalmie gauche) et 1 à 225 mg/kg (microphthalmie gauche). Bien que les données historiques limitées à l'interne sur cette espèce de rat (1225-2800 fœtus) n'aient pas fait état d'agnathie ou de microphthalmie, une faible incidence de ces types de malformations a été signalée dans les données portant sur des rats Charles River CD. La dose sans effet pour la toxicité maternelle était de 25 mg/kg, et la dose sans effet pour l'embryo-fœtotoxicité, quoique pas clairement établie, était d'environ 8 mg/kg. À 8 mg/kg, l'incidence d'ossification réduite des os pariétaux, interpariétaux, et des os hyoïdes crâniens était légèrement plus élevée que chez les témoins, mais considéré être à l'intérieur de la variabilité normale.

c. Étude tératologique chez les lapins : L'administration du chlorhydrate de cétirizine par gavage oral à des doses de 15, 45, et 135 mg/kg/jour à des lapines New Zealand White (16/dose à 15 et 45 mg/kg; 18/dose à 135 mg/kg; 17 dans le groupe témoin) du 6^e jour au 18^e jour de la gestation n'était pas tératogène. La dose sans effet pour la toxicité maternelle et l'embryo-fœtotoxicité était de 15 mg/kg, 37,5 fois la DCMP. À 15 mg/kg, le gain de poids corporel des mères a légèrement diminué pendant la période post-traitement.

d. Conclusion : Les anomalies décrites ci-haut, retrouvées de façon irrégulière dans tous les groupes traités par le chlorhydrate de cétirizine, ne sont pas survenus proportionnellement à la dose; de plus, ces types d'anomalies sont connus pour survenir spontanément parmi les populations d'animaux non traités. De plus, plusieurs des anomalies observées sont survenues dans de petits fœtus, et à des doses associées à une toxicité maternelle. Par conséquent, une relation définitive de cause à effet avec le chlorhydrate de cétirizine ne peut être exclue.

3. Étude péri et postnatale chez les souris

On a administré du chlorhydrate de cétirizine par gavage oral à des groupes de 32 souris COBS CD-1 femelles, accouplées à un moment précis, à des doses de 0, 6, 24 ou 96 mg/kg/jour du 15^e jour de la gestation et on a poursuivi l'administration jusqu'au sacrifice des mères le 21^e jour post-partum (sevrage des petits) ou peu de temps après. Le chlorhydrate de cétirizine, à des doses de 6 et 24 mg/kg/jour, jusqu'à 60 fois la DCMP, du 15^e jour de la gestation au sevrage des souriceaux, n'a produit aucun effet indésirable sur les états périnataux ou sur le développement de la progéniture. À 96 mg/kg, le traitement par le chlorhydrate de cétirizine a été associé à de légers effets maternels et à un poids moyen plus faible des souriceaux à la naissance, du 4^e au 21^e jour de lactation.

Mutagénicité

Le pouvoir mutagène du chlorhydrate de cétirizine a été évalué dans des épreuves de cellules non mammaliennes *in vitro*, ainsi que dans des épreuves de cellules mammaliennes *in vitro* et *in vivo*. Le chlorhydrate de cétirizine n'était pas mutagène.

Résumé toxicologique

Les principales observations dans les études de toxicité orale subchronique chez les rongeurs étaient liées au foie et consistaient d'hypertrophie des hépatocytes, de prolifération du réticulum endoplasmique lisse (REL), d'induction d'enzymes microsomales, d'augmentation du poids du foie, de stéatose hépatique, de nécrose hépatique, de taux de triglycérides sériques accrus ou réduits, et d'augmentation sérique des valeurs GPT, OCT et SDH. Parmi ces observations, la prolifération du REL associée à l'induction des enzymes microsomales et l'hypertrophie hépatique suivi de l'augmentation du poids du foie sont probablement les réponses pharmacologiques au traitement par le chlorhydrate de cétirizine plutôt que des effets toxicologiques. Les observations hépatotoxiques consistaient de stéatose et de nécrose hépatiques, et les paramètres biochimiques altérés semblent être reliés au métabolisme hépatique marqué du chlorhydrate de cétirizine chez les rongeurs. Des marges d'innocuité significatives, calculées pour l'hépatotoxicité chez les rongeurs, variaient de 20 à plus de 370 fois la DCMP de 20 mg selon les espèces, la voie d'administration et la durée du traitement.

De telles observations liées au foie n'étaient pas évidentes chez les chiens recevant du chlorhydrate de cétirizine par voie orale pendant 1 mois à des doses atteignant 338 fois la DCMP ou pendant 6 mois et 1 an respectivement à des doses de 188 et 150 fois la DCMP, et aucun changement lié au foie n'a été observé chez les singes cynomolgus recevant du chlorhydrate de cétirizine pendant 1 mois et 1 an respectivement à des doses pouvant atteindre 375 et 112,5 fois la DCMP.

L'administration alimentaire de chlorhydrate de cétirizine à des souris à des doses atteignant 16 mg/kg/jour, 40 fois la DCMP, et à des rats à des doses pouvant atteindre 20 mg/kg/jour, 50 fois la DCMP, pendant 104 semaines n'ont montré aucune indication de potentiel carcinogène.

Une nouvelle analyse des données a démontré qu'aucun effet sur la viabilité embryofœtale, le poids corporel ou la morphologie ne résultait de doses maternellement toxiques lors d'études (Segment II) de toxicité sur le développement chez le rat (225 mg/kg/jour, 563 fois la dose maximale cliniquement étudiée chez l'humain), le lapin (135 mg/kg/jour, 338 fois la dose maximale cliniquement étudiée chez l'humain) et la souris (96 mg/kg/jour, 240 fois la dose maximale cliniquement étudiée chez l'humain.)

La cétirizine est le principal métabolite humain de l'hydroxyzine (50 mg d'hydroxyzine = 20 mg de cétirizine). Ainsi, l'expérience à long terme avec l'hydroxyzine fournit également une indication de l'innocuité de la cétirizine pendant la grossesse. Au cours des 30 années d'usage clinique, l'hydroxyzine n'a pas été associée à une augmentation des malformations congénitales chez les humains au-delà de la fréquence historique prévue. Ainsi, les humains ont été exposés à la cétirizine depuis plus de 30 ans sans indication qu'elle ou son composé mère, l'hydroxyzine, ne soit tératogène chez l'humain. L'effet de l'hydroxyzine sur les grossesses humaines a été étudié dans le cadre d'études épidémiologiques de grande envergure [*the Collaborative Perinatal Project*]. L'étude n'a pas signalé d'augmentation de malformation congénitale chez les humains par conséquence de l'utilisation de l'hydroxyzine.

Le seul autre effet rapporté avec l'hydroxyzine sur la grossesse chez les espèces en laboratoire était l'avortement chez les singes rhésus aux doses de 5 à 12 mg/kg. On a identifié trois avortements et 2 rejets normaux produits après l'administration de doses de 5 à 12 mg/kg pendant l'organogénèse.

Le singe rhésus est reconnu, par contre, pour avoir un taux élevé d'avortements. L'absence de témoins comparatifs attendus dans cette vieille étude et le fait que seulement 5 animaux y aient participé, nous empêche d'établir un lien de causalité entre cette observation et l'hydroxyzine.

RÉFÉRENCES

1. Bousquet J, Duchateau J, et al. Improvement of quality of life by treatment with cetirizine in patients with perennial allergic rhinitis as determined by a French version of the SF-36 questionnaire. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98(2):309-316.
2. Burtin B, Duchateau J, Pignat JC, Donnelly F, Bousquet J. Further improvement of quality of life by cetirizine in perennial allergic rhinitis as a function of treatment duration. *J Invest Allergy Clin Immunol* 2000; 10(2): 66-70.
3. Day JH, Briscoe M, Rafeiro E, Chapman D, Kramer B. Comparative onset of action and symptom relief with cetirizine, loratadine, or placebo in an environmental exposure unit in subjects with seasonal allergic rhinitis: confirmation of a test system. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology* 2001; 87: 474-481.
4. Go MJT, Wuite J, Arendt C, Bernheim J. Double-blind, placebo controlled comparison of cetirizine and terfenadine in chronic idiopathic urticaria. *Acta Ther* 1989; 15(1):77-86.
5. Howarth PH, Stern M, Roi L, Reynolds R, Bousquet J. Double-blind, placebo-controlled study comparing the efficacy and safety of fexofenadine hydrochloride (120 and 180 mg once daily) and cetirizine in seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 927-33.
6. Hyo S, Fujieda S, Kawada R, Kitazawa S, Takenaka H. The efficacy of short-term administration of 3 antihistamines vs placebo under natural exposure to Japanese cedar pollen. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2005; 94: 457-464.
7. Juhlin L, Arendt C. Treatment of chronic urticaria with cetirizine dihydrochloride non-sedating antihistamine. *Br J Dermatol* 1988; 119(1):67-72.
8. Juhlin L, De Vos C, Rihoux JP. Inhibiting effect of cetirizine on histamine-induced and 48/80-induced wheals and flares, experimental dermographism, and cold-induced urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1987; 80(4):599-602.
9. Kontou-Fili K, Paleologos G, Herakleous M. Suppression of histamine-induced skin reactions by loratadine and cetirizine diHCl. *Eur J Clin Pharmacol* 1989; 36:617-9.
10. Matzke GR, Yeh J, Awni WM, Halstenson CE, Chung M. Pharmacokinetics of cetirizine in the elderly and patients with renal insufficiency. *Ann Allergy* 1987; 59(6 Pt 2):25-30.
11. Murray JJ, Nathan RA, Bronsky EA, Olufade, AO, Chapman, D. Kramer B. Comparative Evaluation of Cetirizine in the Management of Seasonal Allergic Rhinitis: Impact on Symptoms, Quality of Life, Productivity, and Activity Impairment. *Allergy and Asthma Proc.* 2002; 23(6): 391-398.
12. Noonan MJ, Raphael GD, et al: The health-related quality of life effects of once-daily cetirizine HCl in patients with seasonal allergic rhinitis: A randomized double-blind, placebo-controlled trial. *Clinical & Experimental Allergy* 2003; 33(3):351-358.
13. Panayotopoulos SM, Panayotopoulou ES. Efficacy of cetirizine in the treatment of seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *Ann Allergy* 1990; 65(2):146-8.

14. Seidel WF, Cohen S, Bliwise NG, Dement WC. Cetirizine effects on objective measures of daytime sleepiness and performance. *Ann Allergy* 1987; 59(6 Pt 2):58-62.
15. Snyder SH, Snowman AM. Receptor effects of cetirizine. *Ann Allergy* 1987; 59(6 Pt 2):4-8.
16. Wang DY, Hanotte F, De Vos C, Clement P. Effect of cetirizine, levocetirizine, and dextrocetirizine on histamine-induced nasal response in healthy adult volunteers. *Allergy* 2001; 56: 339-343.
17. Wood SG, John BA, Chasseaud LF, Yeh J, Chung M. The metabolism and pharmacokinetics of 14C-cetirizine in humans. *Ann Allergy* 1987; 59(6 Pt 2):31-4.
18. Monographie de produit pour REACTINE[®], Date de révision : Le 6 avril 2020, N^o de contrôle : 235677, Soins-santé grand public McNeil, division de Johnson & Johnson Inc., Markham, Canada.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr Bio-Cetirizine
(Comprimés de chlorhydrate de cétirizine,)
20 mg

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 Bio-Cetirizine en comprimés à 20 mg et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne contient pas tous les renseignements pertinents sur Bio-Cetirizine en comprimés à 20 mg. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Raisons d'utiliser ce médicament :

Les comprimés Bio-Cetirizine à 20 mg sont indiqués chez les adultes et les enfants de 12 ans et plus pour le soulagement rapide et pendant 24 heures des symptômes nasaux et non nasaux d'allergies saisonnières (p. ex., pollen des arbres, des graminées, de l'herbe à poux/rhume des foins) et apériodiques (p.ex., poussière, phanères d'animaux, moisissure) dont : éternuements, écoulement nasal, rhinopharyngite, congestion nasale, démangeaisons, larmolement des yeux, picotements du nez/de la gorge, et démangeaisons et urticaire secondaires aux réactions allergiques cutanées.

Les effets de ce médicament :

Vos symptômes allergiques sont tout simplement la réaction exagérée de votre corps qui tente de vous protéger des éléments allergènes comme la poussière, le pollen provenant des arbres, de l'herbe à poux et des graminées, les phanères animaux ou les moisissures. Lorsque les allergènes sont détectés, les cellules de votre organisme libèrent un produit chimique appelé histamine qui se lie aux récepteurs histaminiques spécifiques dans votre peau et vos tissus. La réaction qui s'ensuit provoque les picotements oculaires, un larmolement, des éternuements et un écoulement nasal. Bio-Cetirizine en comprimés à 20 mg aide à soulager vos symptômes d'allergie en bloquant ces sites récepteurs avant que l'histamine ne s'y fixe, empêchant ou réduisant plusieurs des symptômes de réaction allergique. Les propriétés anti-inflammatoires de Bio-Cetirizine en comprimés à 20 mg aident aussi à réduire l'enflure et les symptômes associés, y compris les rougeurs et l'urticaire (bosses ou papules rouges sur la peau qui provoquent des démangeaisons).

Circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Ne prenez pas Bio-Cetirizine en comprimés à 20 mg si vous :

- êtes allergique (hypersensible) au chlorhydrate de cétirizine, à l'hydroxyzine, aux dérivés de la pipérazine, ou à tout autre ingrédient de la

préparation dans Bio-Cetirizine en comprimés à 20 mg.

- souffrez de graves problèmes rénaux.

L'ingrédient médicinal :

Chlorhydrate de cétirizine

Les ingrédients non médicinaux :

Croscarmellose sodique, cellulose microcristalline, silice colloïdale, stéarate de magnésium et blanc Opadry (hydroxypropyl méthylcellulose et dioxyde de titane).

La présentation :

Les comprimés Bio-Cetirizine (chlorhydrate de cétirizine) sont disponibles sous ordonnance sous forme de comprimés à 20 mg.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

AVANT d'utiliser les comprimés Bio-Cetirizine à 20 mg, parlez à votre médecin ou votre pharmacien si vous

- souffrez d'une maladie du foie ou des reins;
- êtes enceinte ou si vous planifiez une grossesse;
- allaitez un bébé, ou si vous prévoyez allaiter;
- avez 65 ans ou plus.

Conduite et utilisation de machines : Les comprimés Bio-Cetirizine à 20 mg peuvent causer de la somnolence. En présence de somnolence, ne pas conduire ni prendre les commandes de machines.

INTERACTIONS AVEC DE MÉDICAMENT

Les suivants peuvent interagir avec les comprimés Bio-Cetirizine à 20 mg :

- l'alcool,
- certains autres médicaments qui causent de la sédation comme les anxiolytiques, les agents somnifères, les antihistaminiques, les antidépresseurs et les anti-douleurs.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Les comprimés Bio-Cetirizine à 20 mg peuvent être pris avec ou sans aliments.

Posologie habituelle :

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

Les personnes suivantes ne doivent **pas** prendre les comprimés Bio-Cetirizine à 20 mg :

- **Adultes de 65 ans et plus**
- **Patients qui souffrent d'une maladie du foie ou des reins**
- **Enfants de moins de 12 ans.**

Surdose :

Les symptômes de surdosage incluent : confusion, diarrhée, étourdissements, endormissement, mal de tête, fatigue, sensation d'inconfort corporel, pupilles dilatées, démangeaisons, agitation, sédation, niveau de conscience réduit, fréquence cardiaque rapide, hypertension, tremblements et incapacité à uriner. On a observé une hyperactivité et une grave léthargie chez les enfants.

Dose oubliée :

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

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Les effets secondaires peuvent comprendre :

- les maux de tête,
- l'endormissement, la fatigue,
- et la sécheresse buccale,
- perte de goût,
- nausée,
- étourdissements,
- troubles du sommeil (insomnie)
- douleur ou gonflement oculaire,
- vision trouble,
- dysfonction érectile

| EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE | | | |
|---|---|-------------------|--|
| Symptôme/effet | Consultez votre médecin ou votre pharmacien | | Cessez de prendre le médicament et obtenez une aide médicale sans tarder |
| | Seulement dans les cas graves | Dans tous les cas | |
| Agitation et agressivité | | √ | |
| Réaction allergique : éruption cutanée, urticaire, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer | | | √ |
| Difficulté à uriner | | | √ |
| Hallucinations : voir ou entendre des choses qui ne sont pas réelles | | | √ |
| Troubles hépatiques : jaunissement de la peau ou des yeux | | √ | |
| Troubles de mémoire, perte de mémoire partielle ou totale | | √ | |
| Nouvelle éruption ou démangeaisons après l'arrêt du médicament | | | √ |

| EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE | | | |
|---|---|-------------------|--|
| Symptôme/effet | Consultez votre médecin ou votre pharmacien | | Cessez de prendre le médicament et obtenez une aide médicale sans tarder |
| | Seulement dans les cas graves | Dans tous les cas | |
| Agitation accompagnée d'augmentation des mouvements | | √ | |
| Réaction cutanée grave : éruption cutanée avec petits boutons rouges et rougeur dans les plis cutanés, et sur le tronc et les bras, accompagnée ou non de fièvre | | | √ |

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti pendant la prise en comprimés de 20 mg, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER CE MÉDICAMENT

Conservez entre 15 °C et 30 °C.

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez signaler tout effet secondaire soupçonné d'être associé à l'emploi des produits de santé à Santé Canada :

- en visitant la page web sur la Déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour l'information relative à la déclaration en ligne, par la poste ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345

REMARQUE : Si vous avez besoin de renseignements concernant la prise en charge des effets secondaires, communiquez avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Si vous voulez de plus amples renseignements à propos de Bio-Cetirizine en comprimés à 20 mg, vous pouvez :

- Consulter votre professionnel de la santé
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements pour le patient sur le médicament. Ce document est disponible sur le site web de Santé Canada (<https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/switchlocale.do?lang=fr&url=t.search.recherche>); en communiquant avec Biomed Pharma au: 1-888-731-6703 ou info@biomed-pharma.ca.

Ce feuillet a été préparé par:
Biomed Pharma

Date de révision: le 21 décembre 2020