

# **MONOGRAPHIE DE PRODUIT**

**Pr APO-CETIRIZINE**  
**(Chlorhydrate de cétirizine en comprimés)**

**Norme Apotex**

**20 mg**

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

**APOTEX INC.**  
**150 Signet Drive**  
**Toronto (Ontario)**  
**M9L 1T9**

**Date de révision : 15 septembre 2020**

N° de contrôle de la présentation : 242672

## Table des matières

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....</b>	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS .....	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	4
EFFETS INDÉSIRABLES .....	5
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	8
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	9
SURDOSAGE .....	9
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	10
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	12
FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	12
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>13</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	13
ESSAIS CLINIQUES .....	14
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	18
TOXICOLOGIE .....	22
RÉFÉRENCES .....	32
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LES CONSOMMATEURS.....</b>	<b>34</b>

**Pr APO-CETIRIZINE**  
**Chlorhydrate de cétirizine en comprimés**  
**Norme Apotex**

**PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ**

**RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT**

<b>Voie d'administration</b>	<b>Forme pharmaceutique et concentration</b>	<b>Tous les ingrédients non médicinaux</b>
Orale	Comprimés pelliculés, 20 mg	Cire de carnauba, amidon de maïs, hydroxypropyl méthylcellulose, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, polydextrose, polyéthylèneglycol, dioxyde de titane.

**INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE**

**Adultes et enfants âgés de 12 ans et plus :**

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

**Pédiatrie (< 12 ans)**

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

**CONTRE-INDICATIONS**

APO-CETIRIZINE (chlorhydrate de cétirizine) est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité connue au médicament ou à son composé mère, l'hydroxyzine, aux dérivés de la pipérazine; chez les patients hypersensibles à l'un des ingrédients de la préparation; ou chez les patients présentant une insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine inférieure à 10 mL/min).

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Généralités

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

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

### **Activités nécessitant de la vigilance :**

Dans des études faisant appel à des mesures objectives, on n'a révélé aucun signe d'altération de la fonction cognitive, des fonctions motrices et du temps d'endormissement chez des volontaires en bonne santé après la prise de chlorhydrate de cétirizine à 10 mg. Cependant, lors d'essais cliniques, on a observé certains effets du médicament sur le SNC, en particulier la somnolence. En cas de somnolence, il faut conseiller aux patients de ne pas conduire ni de faire fonctionner de machine, et d'éviter d'utiliser le chlorhydrate de cétirizine avec des sédatifs, y compris l'alcool, car cela pourrait causer des baisses additionnelles de la vigilance et des fonctions du SNC (voir *Interactions médicamenteuses*).

### Populations particulières

#### **Femmes enceintes :**

On ne dispose pas d'études bien contrôlées et appropriées chez la femme enceinte. Par conséquent, tant qu'on ne disposera pas de ces données, les femmes enceintes doivent s'abstenir de prendre APO-CETIRIZINE (chlorhydrate de cétirizine), à moins d'avis contraire du médecin.

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

#### **Femmes qui allaitent :**

L'utilisation d'APO-CETIRIZINE chez les femmes qui allaitent n'est pas recommandée, sauf si elle est indiquée par un médecin. Des études menées chez des chiens beagle indiquent qu'environ 3 % de la dose est excrétée dans le lait. L'ampleur de l'excrétion du médicament dans le lait humain est inconnue.

**Pédiatrie :**

APO-CETIRIZINE en comprimés à 20 mg ne doit pas être administré à des enfants de moins de 12 ans (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). On recommande d'administrer une préparation appropriée de cétirizine pour enfants.

**Gériatrie :**

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

**Insuffisance hépatique**

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

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

*Les essais cliniques étant menés dans des conditions très particulières, les taux d'effets indésirables observés dans les essais cliniques peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne devraient pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour déterminer les événements indésirables liés aux médicaments et pour en estimer les taux.*

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

La plupart des effets indésirables signalés pendant le traitement par le chlorhydrate de cétirizine lors d'essais cliniques étaient légers à modérés. L'incidence de l'abandon du traitement en raison d'effets indésirables chez les patients traités par le chlorhydrate de cétirizine n'était pas significativement différente de celle du placebo (1,0 % vs 0,6 %, respectivement, lors d'essais

contrôlés par placebo). L'incidence des effets indésirables ne différait pas selon l'appartenance à un sexe ou selon le poids corporel.

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

Le tableau 1 énumère les événements indésirables dont l'incidence était supérieure à 2 % et supérieure à celle observée avec le placebo au cours des essais cliniques (d'une durée d'une à quatre semaines) portant sur le comprimé à 20 mg.

**TABEAU 1.**  
**EFFETS INDÉSIRABLES SIGNALÉS LORS D'ESSAIS AMÉRICAINS CONTRÔLÉS PAR PLACEBO SUR LE CHLORHYDRATE DE CÉTIRIZINE (DOSE QUOTIDIENNE TOTALE DE 20 mg) À DES FRÉQUENCES DE 2 % OU PLUS (fréquence en pourcentage)**

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

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

**Site d'application :** réaction au site d'application, inflammation au point d'injection.

**Système nerveux autonome :** anorexie, rétention urinaire, bouffées vasomotrices, salivation accrue.

**Appareil cardiovasculaire :** palpitation, tachycardie, hypertension, arythmie, insuffisance cardiaque.

**Systèmes nerveux central et périphérique :** fatigue, étourdissements, insomnie, nervosité, paresthésie, confusion, hyperkinésie, hypertonie, migraine, tremblement, vertige, crampes aux jambes, ataxie, dysphonie, anomalies de la coordination, hyperesthésie, hypoesthésie, myélite, paralysie, ptose, trouble du langage, secousses musculaires, anomalie du champ visuel.

**Système endocrinien :** trouble thyroïdien.

**Appareil digestif :** nausée, pharyngite, augmentation de l'appétit, dyspepsie, douleur abdominale, diarrhée, flatulence, constipation, vomissements, stomatite ulcéraire, atteinte de la langue, aggravation de caries dentaires, stomatite, décoloration de la langue, œdème de la langue, gastrite, hémorragie du rectum, hémorroïdes, méléna, anomalies de la fonction hépatique.

**Appareil génito-urinaire :** polyurie, infection des voies urinaires, cystite, dysurie, hématurie, anomalie urinaire.

**Audition et troubles vestibulaires :** otalgie, acouphènes, surdité, ototoxicité.

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

**Appareil locomoteur :** myalgie, arthralgie, troubles osseux, arthrose, trouble des tendons, arthrite, faiblesse musculaire.

**Psychiatrie :** dépression, labilité émotionnelle, atteinte de la concentration, anxiété, dépersonnalisation, rêves morbides, pensée anormale, agitation, amnésie, diminution de la libido, euphorie.

**Mécanisme de résistance :** ralentissement des processus de guérison, *Herpes simplex*, infection, infection fongique, infection virale.

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

**Appareil reproducteur :** dysménorrhée, troubles menstruels, douleur mammaire chez la femme, saignements intermenstruels, leucorrhée, ménorragie, grossesse imprévue, vaginite, troubles testiculaires.

**Système réticulo-endothélial :** lymphadénopathie.

**Peau :** prurit, éruption cutanée, trouble cutané, sécheresse cutanée, urticaire, acné, dermatite, éruption érythémateuse, augmentation des sueurs, alopecie, œdème de Quincke, furoncle, éruption bulleuse, eczéma, hyperkératose, hypertrichose, réaction de photosensibilité, réaction toxique de photosensibilité, éruption maculopapulaire, séborrhée, purpura.

**Organes des sens :** dysgueusie, perte du goût, parosmie.

**Vision :** anomalies oculaires, troubles de la vision, douleur oculaire, conjonctivite, xérophtalmie, glaucome, hémorragie oculaire.

**Organisme entier :** gain pondéral, dorsalgie, malaise, douleur, douleur thoracique, fièvre, asthénie, œdème généralisé, œdème périorbitaire, œdème périphérique, frissons, œdème aux jambes, œdème au visage, bouffées vasomotrices, hypertrophie de l'abdomen, réaction allergique, polype au nez.

#### **Effets indésirables moins fréquents observés au cours des essais cliniques (< 1 %)**

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

#### **Anomalies des résultats hématologiques et de biochimie clinique**

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

#### **Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit**

Les autres effets indésirables qui ont été identifiés après la commercialisation de la cétirizine sont les suivants : 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 gamma-GT), dysfonction érectile,

hallucinations, dysgueusie, dyskinésie, dystonie, troubles de mémoire, tremblements, arthralgie, rétention urinaire, prurit lors de l'arrêt de la prise du médicament et gain pondéral.

Dans la cadre de la pharmacovigilance, d'autres effets indésirables rares, mais potentiellement graves, ont été signalés : anémie hémolytique, thrombocytopenie, dyskinésie bucco-faciale, hypotension grave, anaphylaxie, hépatite, glomérulonéphrite, mortinaissance, cholestase et pustulose exanthémique aiguë généralisée. En outre, on a rapporté des cas isolés des effets indésirables suivants : convulsions, syncope, agressivité et hypersensibilité.

## **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **Aperçu**

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

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

### **Interactions médicament-médicament**

Aucune interaction médicamenteuse significative sur le plan clinique n'a été observée avec la théophylline, la pseudoéphédrine, la cimétidine, l'érythromycine et le kétoconazole. D'après les données épidémiologiques, il ne devrait pas y avoir d'interaction avec d'autres antibiotiques de la classe des macrolides ou avec des antifongiques dérivés de l'imidazole. Lors d'essais cliniques, le chlorhydrate de cétirizine a été administré sans danger avec des bêta-agonistes, des anti-inflammatoires non stéroïdiens, des contraceptifs oraux, des analgésiques narcotiques, des corticostéroïdes, des antagonistes des récepteurs H<sub>2</sub>, des céphalosporines, des pénicillines, des hormones thyroïdiennes et des diurétiques thiazidiques. En cas de somnolence, il faut éviter de prendre le chlorhydrate de cétirizine en même temps que des sédatifs à cause des baisses additionnelles éventuelles de la vigilance et des fonctions du SNC (voir *Activités nécessitant de la vigilance*).

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

événements indésirables, d'origine cardiaque ou non, chez les patients traités par la cétirizine associée à un macrolide ou à un antifongique dérivé de l'imidazole.

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **Considérations posologiques**

La dose initiale recommandée de chlorhydrate de cétirizine est de 5 ou 10 mg par jour, en fonction de la gravité des symptômes. APO-CETIRIZINE en comprimés à 20 mg est recommandé 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 modification posologique**

#### **Adultes et enfants de 12 ans et plus**

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

#### **Gériatrie (65 ans et plus)**

APO-CETIRIZINE en comprimés à 20 mg n'est pas recommandé chez les patients de 65 ans et plus. La dose initiale recommandée est de 5 mg une fois par jour.

#### **Insuffisance hépatique**

APO-CETIRIZINE en comprimés à 20 mg n'est pas recommandé chez les patients qui présentent une insuffisance hépatique modérée ou grave. La dose initiale recommandée est de 5 mg une fois par jour.

APO-CETIRIZINE en comprimés à 20 mg est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine inférieure à 10 mL/min).

#### **Pédiatrie (moins de 12 ans)**

On ne doit pas administrer APO-CETIRIZINE en comprimés 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 surdosage ont été rapportés avec le chlorhydrate de cétirizine. Les symptômes observés après un surdosage de cétirizine sont principalement des effets sur le SNC ou des symptômes pouvant évoquer un effet anticholinergique. Les événements indésirables signalés après la prise d'au moins cinq fois la dose quotidienne recommandée sont : confusion, diarrhée, étourdissements, fatigue, céphalées, malaise, mydriase, prurit, agitation, sédation, somnolence, stupeur, tachycardie, hypertension, tremblements et rétention urinaire. De l'hyperactivité et une léthargie sévère ont été observées chez les enfants. En cas de surdosage aigu, il faut envisager un lavage d'estomac dans les heures qui suivent le surdosage. Le traitement doit être symptomatique

et de soutien, et tenir compte de tout médicament pris en concomitance. On ne connaît aucun antidote spécifique du chlorhydrate de cétirizine. Ce dernier n'est pas efficacement éliminé par dialyse, et la dialyse reste inefficace sauf si un agent dialysable a été pris en même temps. Chez le rat, la dose orale létale minimale est d'au moins 590 fois la dose maximale étudiée sur le plan clinique.

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

## **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

### **Mode d'action**

Le chlorhydrate de cétirizine, un métabolite humain actif de l'hydroxyzine, est un antagoniste des récepteurs de l'histamine H<sub>1</sub>, un antiallergique; ses principaux effets sont médiés par l'inhibition sélective des récepteurs H<sub>1</sub> périphériques. Le chlorhydrate de cétirizine se distingue des autres antagonistes des récepteurs de l'histamine H<sub>1</sub> par la présence d'une fonction acide carboxylique. Cette différence est en partie responsable de la sélectivité du chlorhydrate de cétirizine observée dans des modèles pharmacologiques et de ses propriétés pharmacocinétiques distinctes chez l'humain.

### **Pharmacodynamie**

L'activité antihistaminique du chlorhydrate de cétirizine a été bien étudiée chez une variété de modèles animaux et chez l'humain. Des modèles animaux *in vivo* ont démontré une activité anticholinergique ou antisérotoninergique négligeable. Des études *in vitro* de liaison aux récepteurs n'ont détecté aucune affinité mesurable envers d'autres récepteurs que les récepteurs H<sub>1</sub>. Des études autoradiographiques ont démontré une pénétration négligeable de la substance dans le cerveau. La cétirizine administrée par voie générale n'occupe pas beaucoup les récepteurs cérébraux H<sub>1</sub>. Plusieurs études utilisant des tests objectifs et subjectifs menées chez des volontaires en bonne santé ont démontré que le chlorhydrate de cétirizine, à des doses pouvant atteindre 10 mg, ne différait pas significativement du placebo pour ce qui était de l'atteinte du SNC, de la somnolence diurne, des délais de réaction, de la vigilance, de l'exécution de tâches, de la dépression objective du SNC et d'autres tests de la fonction cognitive.

Le chlorhydrate de cétirizine n'exacerbe pas l'asthme; il est efficace dans le traitement de divers troubles médiés par l'histamine. Chez l'humain adulte, l'administration de doses de 5 à 20 mg par voie orale inhibe de façon marquée les papules œdémateuses et l'érythème cutané provoqués par l'injection intradermique d'histamine. Après la prise d'une dose unique, le médicament commence à agir au bout de 20 (50 % des sujets) à 60 (95 % des sujets) minutes et l'activité persiste pendant au moins 24 heures. Le médicament inhibe aussi les effets d'une injection intradermique de divers autres médiateurs ou sécréteurs de l'histamine, ou de composantes de la cascade allergique, y compris la réponse inflammatoire allergique à un test de provocation par un antigène cutané.

### **Pharmacocinétique**

**Absorption :** Chez l'adulte, le chlorhydrate de cétirizine est rapidement absorbé après son administration orale. Après la prise d'une dose de 10 mg, le pic des concentrations plasmatiques, qui est d'environ 300 ng/mL, est atteint en une heure. L'administration du chlorhydrate de cétirizine avec de la nourriture n'affecte pas sa biodisponibilité, mesurée par l'ASC, mais son absorption est retardée d'environ une heure et sa  $C_{max}$  est d'environ 23 % inférieure.

Bien qu'un repas riche en lipides n'ait pas d'effet sur le degré d'absorption de la cétirizine contenue dans un comprimé à dissolution orale (CDO), mesurée par l'ASC<sub>T</sub>, l'absorption est retardée d'environ trois heures et la  $C_{max}$  réduite d'environ 37 % lorsque le CDO est administré avec un repas riche en lipides comparativement à son administration à jeun.

**Distribution :** La liaison aux protéines plasmatiques est de 93 % dans l'intervalle des concentrations observées lors des études cliniques. Le volume de distribution apparent est de 0,45 L/kg, ce qui indique une distribution extravasculaire importante.

**Métabolisme :** Chez l'adulte, le chlorhydrate de cétirizine est moins métabolisé que les autres antihistaminiques, et environ 60 % de la dose administrée est excrétée sous forme inchangée en 24 heures. Sa biodisponibilité élevée est associée à une variation inter-sujets des taux sanguins généralement faible. Elle est essentiellement attribuable à un faible métabolisme de premier passage. Seul un métabolite a été identifié chez l'humain : il s'agit du produit de la désalkylation oxydative du groupe carboxyméthyl terminal. L'activité antihistaminique de ce métabolite est négligeable.

**Excrétion :** La demi-vie d'élimination plasmatique est d'environ huit à neuf heures et ne change pas après plusieurs administrations. La pharmacocinétique est indépendante de la dose et les taux plasmatiques sont proportionnels à la dose administrée dans l'intervalle clinique étudié de 5 à 20 mg.

**TABLEAU 2.**

**PARAMÈTRES PHARMACOCINÉTIQUES TYPIQUES DU CHLORHYDRATE DE CÉTIRIZINE CHEZ LES ADULTES**

Paramètre	Adultes Dose unique de 10 mg
$C_{max}$ (ng/mL)	300
$T_{max}$ (h)	1,1
$t_{1/2}$ (h)	8,0
ASC (ng•h/mL)	2 871
Taux de récupération urinaire (%)	60

**Populations particulières et états pathologiques**

**Gériatrie :** La clairance du chlorhydrate de cétirizine est réduite chez les personnes âgées, mais seulement de façon proportionnelle à la baisse de la clairance de la créatinine. Par exemple, chez 16 patients dont l'âge moyen était de 77 ans, la demi-vie a augmenté à 12 heures. Au cours d'un

essai clinique mené chez 59 patients âgés de 60 à 82 ans, on a mesuré la concentration plasmatique de chlorhydrate de cétirizine après l'administration d'une dose quotidienne de 10 mg pendant 3 semaines. On n'a décelé aucune accumulation inhabituelle de chlorhydrate de cétirizine.

**Insuffisance hépatique/rénale :** Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique et rénale légère à modérée, la clairance corporelle totale du chlorhydrate de cétirizine diminue, alors que l'ASC et la demi-vie augmentent d'environ deux ou trois fois. La clairance du médicament diminue de manière proportionnelle à la diminution de la clairance de la créatinine. Les taux plasmatiques de chlorhydrate de cétirizine ne sont pas affectés par l'hémodialyse. Chez les patients sous dialyse, la demi-vie d'élimination plasmatique est d'environ 20 heures et l'ASC plasmatique augmente d'environ trois fois.

## **ENTREPOSAGE ET STABILITÉ**

Conserver à une température ambiante comprise entre 15 et 30 °C.

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

## **FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

**APO-CETIRIZINE (chlorhydrate de cétirizine) en comprimés pelliculés et sécables :** 20 mg de chlorhydrate de cétirizine. Les comprimés à 20 mg sont offerts uniquement sur ordonnance.

APO-CETIRIZINE en comprimés à 20 mg sont blancs ou blanc cassé, biconvexes, pelliculés et de forme rectangulaire; ils portent sur un côté les inscriptions « 20 » et « MG » séparées par une ligne de sécabilité, et sur l'autre côté l'inscription « APO ». Les ingrédients non médicinaux comprennent les suivants : cire de carnauba, amidon de maïs, hydroxypropyl méthylcellulose, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, polydextrose, polyéthylèneglycol, dioxyde de titane. Offert en bouteilles de 100 comprimés.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

Dénomination commune : chlorhydrate de cétirizine (USP)

Nom chimique : Acide (RS)-2(2-(4-[4-chlorophényl]phénylméthyl)-1-pipérazinyl)éthoxy)-acétique dihydrochloride  
Acide (±)-[2-[4-(4-chlorophényl)phénylméthyl]-1-pipérazinyl]éthoxy)-acétique dihydrochloride

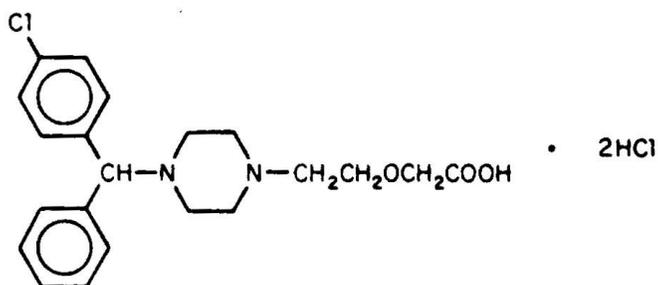
Formule moléculaire :  $C_{21}H_{25}ClN_2O_3 \cdot 2HCl$

Masse moléculaire : 461.82 g/mol

Propriétés physicochimiques :

Le chlorhydrate de cétirizine est une poudre blanche ou pratiquement blanche. Il est très soluble dans l'eau et pratiquement insoluble dans le chloroforme et l'acétone.

Formule développée :



## ESSAIS CLINIQUES

Une étude de biodisponibilité comparative croisée, à répartition aléatoire, à dose unique et à l'insu a été menée chez des volontaires masculins sains à jeun. Les résultats observés chez les 21 volontaires ayant terminé cette étude sont résumés dans le tableau ci-dessous. La vitesse et le degré d'absorption du cétirizine ont été mesurés et comparés après l'administration d'une dose orale unique (1 comprimé à 20 mg) d'Apo-Cetirizine en comprimés à 20 mg (Apotex inc.) et de Reactine® en comprimés à 20 mg (Soins-santé grand public McNeil, une division de Johnson & Johnson Inc.).

Cétirizine (1 x 20 mg) Données d'observation Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Substance à l'essai*	Substance de référence†	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 % (%)
ASC <sub>t</sub> (ng•h/mL)	6 218,03 6 306,65 (17)	6 337,46 6 410,72 (16)	98,1	95,8 – 100,5
ASC <sub>inf</sub> (ng•h/mL)	6 594,65 6 721,67 (20)	6 726,66 6 832,82 (19)	98,0	95,5 – 100,7
C <sub>max</sub> (ng/mL)	737,69 744,71 (16)	741,01 746,65 (15)	99,6	93,8 – 105,6
T <sub>max</sub> § (h)	0,94 (38)	1,03 (34)		
t <sub>1/2</sub> § (h)	8,96 (21)	9,01 (20)		
* Apo-Cetirizine en comprimés à 20 mg (Apotex inc.).				
† Reactine® en comprimés à 20 mg (Soins-santé grand public McNeil, une division de Johnson & Johnson Inc.) a été acheté au Canada.				
§ Exprimé(e) sous forme de moyenne arithmétique (CV %) seulement.				

Les essais cliniques à répartition aléatoire, multicentriques, à double insu et contrôlés par placebo ont démontré l'efficacité du chlorhydrate de cétirizine dans le soulagement des symptômes associés à la rhinite allergique saisonnière, à la rhinite allergique non saisonnière et à l'urticaire idiopathique chronique. Les essais cliniques n'ont démontré que de faibles effets anticholinergiques. Rien n'indique que le chlorhydrate de cétirizine puisse entraîner une

tolérance aux effets antihistaminiques ou antiallergiques du chlorhydrate de cétirizine, ou qu'il soit associé à un risque d'abus ou de dépendance.

Les tests objectifs et subjectifs réalisés chez des volontaires adultes en bonne santé ont démontré que le chlorhydrate de cétirizine, à des doses pouvant atteindre 10 mg, n'était pas significativement différent du placebo pour ce qui était des troubles du SNC, de la somnolence diurne, des délais de réaction, de la vigilance, de l'exécution de tâches, de la dépression objective du SNC et de divers autres tests de la fonction cognitive.

Des études électrocardiographiques (ECG) spécifiques, menées auprès de volontaires adultes en bonne santé ayant reçu des doses pouvant atteindre 60 mg par jour (trois fois la dose maximale clinique étudiée) pendant une semaine, n'ont pas fait état d'un allongement des intervalles QTc; il en était de même des ECG réalisés lors d'essais cliniques.

À la dose maximale clinique étudiée de 20 mg par jour, la cétirizine n'a pas allongé l'intervalle QTc lorsqu'elle a été administrée en association avec du kétoconazole à 400 mg 1 f.p.j. ou de l'érythromycine à 500 mg toutes les 8 heures pendant 10 jours. De plus, la cétirizine n'a pas significativement modifié la pharmacocinétique du kétoconazole ou de l'érythromycine, et inversement, la pharmacocinétique de la cétirizine n'a pas été modifiée par l'administration de kétoconazole ou d'érythromycine.

Trois essais cliniques bien contrôlés ont permis d'évaluer les effets de la cétirizine (à 10 mg) sur la congestion nasale en tant que score symptomatique individuel, lorsque celle-ci faisait partie d'un cortège de symptômes associés à la rhinite allergique (évalués chez des adultes atteints de RAS). La cétirizine s'est révélée significativement plus efficace que le placebo dans le soulagement de la congestion nasale.

L'amélioration de la qualité de vie (QdV) des patients souffrant de rhinite allergique et ayant pris du chlorhydrate de cétirizine (à 10 mg) a été démontrée lors de plusieurs études (d'une durée de 2 à 6 semaines) publiées utilisant divers outils validés de mesure de la QdV (voir le tableau 3). L'amélioration des domaines suivants de la QdV ont été observés : activités physiques, sociales et professionnelles, vitalité et fonctionnement social, problèmes pratiques, souffrance liée au symptôme (nez, yeux), troubles du sommeil et difficultés émotionnelles.

**TABLEAU 3.**

**ÉTUDES CLINIQUES À RÉPARTITION ALÉATOIRE, EN GROUPES PARALLÈLES, À DOUBLE INSU ET CONTRÔLÉES PAR PLACEBO DÉMONSTRANT L'AMÉLIORATION DES DOMAINES DE LA QUALITÉ DE VIE SUIVANT LA PRISE RÉGULIÈRE DE CHLORHYDRATE DE CÉTIRIZINE À 10 MG PAR VOIE ORALE (2 à 6 SEMAINES)**

Étude	Description de l'étude	Résultat
Bousquet J. <i>et al.</i> (1996)	L'objectif était de déterminer l'effet du chlorhydrate de cétirizine à 10 mg sur la QdV de patients souffrant de rhinite allergique. L'étude a duré six semaines. Un total de 122 sujets ont terminé le traitement dans le groupe sous cétirizine vs 126 sujets dans le groupe sous placebo. Outil validé de mesure de la QdV utilisé : SF-36*.	La qualité de vie et les symptômes nasaux ont été mesurés après une et six semaines de traitement au moyen du questionnaire SF-36. Après six semaines, le pourcentage de jours sans rhinite ou avec une rhinite légère seulement était significativement plus important dans le groupe sous cétirizine que dans celui sous placebo. La cétirizine a amélioré les neuf domaines de la QdV (de $p = 0,01$ à $p < 0,0001$ ) après une et six semaines de traitement par la cétirizine.
Burtin B. <i>et al.</i> (2000)	L'étude visait à déterminer dans quelle mesure le chlorhydrate de cétirizine à 10 mg continue d'améliorer la QdV après un traitement à long terme (six semaines) par rapport à un traitement à plus court terme (une semaine). Outil validé de mesure de la QdV utilisé : SF-36*. Remarque : Il s'agit d'une analyse complémentaire de l'étude publiée par Bousquet <i>et al.</i> (1996).	Un traitement pendant cinq semaines additionnelles maintient les améliorations de la QdV observées après une semaine.
Murray J.J. <i>et al.</i> (2002)	L'étude visait à évaluer les effets de la qualité de vie liés à la santé, l'innocuité et l'efficacité du chlorhydrate de cétirizine à 10 mg dans le traitement de la rhinite allergique saisonnière. Les patients qui ont terminé la période de traitement de deux semaines étaient au nombre de 413 dans le groupe sous cétirizine et de 396 dans le groupe sous placebo.	Les scores de la QdV ont été mesurés après deux semaines de traitement. Les patients traités par la cétirizine ont présenté des améliorations plus importantes ( $p < 0,001$ ) du score global RQLQ et des scores de certains domaines comparativement aux patients sous placebo.

	Outil validé de mesure de la QdV utilisé : RQLQ <sup>†</sup> .	
Noonan M.J. <i>et al.</i> (2003)	L'étude visait à tester l'effet du chlorhydrate de cétirizine à 10 mg une fois par jour sur la qualité de vie liée à la santé (QVLS) chez des adultes de 18 à 65 ans souffrant de rhinite allergique. Durée de l'étude : deux semaines. 196 sujets ont terminé le traitement dans le groupe sous cétirizine; 183 dans le groupe sous placebo. Outil validé de mesure de la QdV : RQLQ <sup>†</sup> .	Par rapport aux patients du groupe sous placebo, les patients du groupe traité par la cétirizine ont rapporté une amélioration plus importante du score global de QVLS ( $p < 0,001$ ) et de chacun des sept domaines du questionnaire RQLQ après deux semaines ( $p < 0,05$ à $p < 0,001$ ).

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

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

## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

### PHARMACOLOGIE CHEZ L'ANIMAL

Il a été démontré que le chlorhydrate de cétirizine était un antagoniste puissant des récepteurs H<sub>1</sub> après 14 études chez l'animal dont le but était d'évaluer l'activité antihistaminique du médicament *in vivo*. La sélectivité du chlorhydrate de cétirizine envers les récepteurs H<sub>1</sub> a également été démontrée lors d'études sur des organes isolés et des études *in vitro* de liaison aux récepteurs. On a démontré que le chlorhydrate de cétirizine inhibait les réactions endogènes et exogènes bronchiques et cutanées provoquées par l'histamine.

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

### PHARMACOCINÉTIQUE

### PHARMACODYNAMIQUE

Des études menées chez des volontaires en bonne santé démontrent que le chlorhydrate de cétirizine (à des doses de 5 à 20 mg) inhibe de façon marquée les papules œdémateuses et l'érythème cutané provoqués par l'injection intradermique d'histamine. Suivant l'administration d'une dose unique, le début de l'action du médicament coïncide avec l'atteinte du pic des concentrations plasmatiques et une inhibition significative persiste pendant au moins 24 heures. Les effets de l'injection intradermique de divers autres médiateurs et libérateurs de l'histamine sont également inhibés par le chlorhydrate de cétirizine, comme c'est le cas de l'urticaire causée par le rhume.

Chez des sujets légèrement asthmatiques, le chlorhydrate de cétirizine, administré à raison de 5 à 20 mg, est très efficace pour inhiber la bronchoconstriction causée par l'histamine en aérosol. Cette inhibition est quasi totale après l'administration d'une dose de 20 mg; une légère baisse du tonus bronchique au repos est également observée.

Des études réalisées chez des sujets en bonne santé au moyen d'outils de mesure objective des fonctions psychomotrices ont démontré que le chlorhydrate de cétirizine, à des doses pouvant atteindre 20 mg, ne produisait pas de changement significatif du test itératif de latence d'endormissement, une mesure de la somnolence diurne, comparativement au placebo. Cependant, l'hydroxyzine à 25 mg causait une diminution statistiquement significative du délai d'endormissement. Lorsqu'on a utilisé la fréquence critique de fusion pour mesurer la vigilance,

le chlorhydrate de cétirizine n'a pas entraîné de modification significative, alors que l'hydroxyzine a significativement diminué la vigilance. Lors de cette étude, le chlorhydrate de cétirizine (de 10 à 20 mg) et l'hydroxyzine à 25 mg avaient une activité antihistaminique équipotente déterminée par la suppression de la réaction œdémateuse cutanée à l'histamine.

Plusieurs études combinées, contrôlées par placebo et par traitement actif, menées auprès de sujets en bonne santé, avec permutation, évaluations objectives et subjectives du SNC et de l'atteinte de certaines fonctions, ont démontré que le chlorhydrate de cétirizine à 10 mg n'était pas différent du placebo. Des témoins positifs, c'est-à-dire des antihistaminiques sédatifs comme la diphénhydramine, l'hydroxyzine et la triprolidine, ont été inclus dans ces essais pour vérifier que les tests pouvaient détecter une atteinte fonctionnelle. Les tests objectifs incluaient : le test itératif de latence d'endormissement (EEG), le test de la fréquence critique de fusion (FCF), le temps de réaction de choix (TRC), test de suivi continu, tests de mots, tests de conduite simulée, tests de chaîne de montage et tests de conduite réelle. Les tests subjectifs incluaient des évaluations remplies par le sujet (selon l'échelle visuelle analogue [EVA] et l'échelle d'endormissement de Stanford – *Stanford Sleepiness Scale [SSS]*), et des évaluations subjectives réalisées par les moniteurs de conduite.

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

**Protocole 90CK16-0497 :** On n'a pas observé de différence statistiquement significative entre les traitements pour ce qui était de l'intervalle moyen QTc avant l'administration quotidienne, ce qui indique que l'administration de doses multiples de cétirizine, que ce soit à la dose quotidienne maximale étudiée en clinique (20 mg) ou à la dose trois fois supérieure à la dose maximale étudiée en clinique (60 mg une fois par jour), n'a pas d'effet sur l'intervalle QTc comparativement à l'effet observé avec le placebo. En outre, la cétirizine n'a pas eu d'effet statistiquement significatif sur l'onde QT (non corrigée) ni sur la fréquence cardiaque mesurée par l'intervalle RR. Ce résultat était constant tous les jours d'administration de la dose, comme l'a montré l'absence d'interaction statistiquement significative entre le traitement et la journée de son administration pour chacun des trois paramètres. Ce résultat indique que, dans les sept premiers jours de traitement, la cétirizine n'entraîne aucun effet transitoire précoce ni aucun effet cumulatif tardif. Par ailleurs, on n'a constaté aucune différence significative quant aux variations moyennes des intervalles QTc, QT et RR entre le moment précédant l'administration et 1, 2, 4 et 6 heures après l'administration, indiquant qu'une dose de cétirizine n'avait pas d'effet marqué sur l'intervalle QT ou la fréquence cardiaque comparativement au placebo, et ce, quel que soit le moment suivant l'administration jusqu'à sept jours de traitement. Les profils des concentrations plasmatiques de la cétirizine en fonction du temps étaient proportionnels à la dose.

Quatre sujets (19,1 %) traités par 20 mg de cétirizine et six sujets (28,6 %) traités par 60 mg de cétirizine ont présenté au moins un allongement de 10 % de l'intervalle QTc comparativement à six sujets (28,6 %) ayant reçu un placebo. Ces taux d'incidence n'étaient pas significativement différents. Les allongements les plus importants par rapport au début de l'étude étaient de 15,6 %, 19,0 % et 15,4 % dans le cas du placebo, de la cétirizine à 20 mg et de la cétirizine à 60 mg, respectivement.

**Protocole 92KC16-0604 :** Les objectifs de cette étude étaient de déterminer si la cétirizine, associée à l'érythromycine, provoquait un allongement de l'intervalle QT, et s'il y avait des interactions pharmacocinétiques entre la cétirizine et l'érythromycine chez des jeunes hommes en bonne santé. Il s'agissait d'une étude à répartition aléatoire, à doses multiples, ouverte (le cardiologue était en insu), avec permutation, qui n'a pas été précédée d'une période sans traitement. Les deux schémas thérapeutiques administrés pendant l'étude étaient les suivants :

<b>Schéma 1</b>	Jour 1 :	placebo 1 f.p.j.
	Jours 2 à 6 :	20 mg de cétirizine 1 f.p.j.
	Jours 7 à 16 :	500 mg d'érythromycine toutes les 8 heures et 20 mg de cétirizine 1 f.p.j.
<b>Schéma 2</b>	Jour 1 :	placebo 1 f.p.j.
	Jours 2 à 6 :	500 mg d'érythromycine toutes les 8 heures
	Jours 7 à 16 :	500 mg d'érythromycine toutes les 8 heures et 20 mg de cétirizine 1 f.p.j.

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

Aucun sujet n'a présenté d'allongement de 10 % de l'intervalle QTc (formule de Hodges) par rapport au début de l'étude pendant le traitement par la cétirizine en monothérapie. Huit sujets

ont présenté au moins un allongement de 10 % ou plus. Deux sujets (13,3 %) ont présenté un allongement d'au moins 10 % pendant le traitement par l'érythromycine en monothérapie, deux sujets (14,3 %) en ont présenté pendant le traitement d'association consécutif à la cétirizine, et quatre sujets (26,7 %) en ont présenté pendant le traitement d'association consécutif à l'érythromycine. L'allongement maximal survenu pendant l'étude était de 17,8 %, et concernait le traitement par l'érythromycine en monothérapie. On n'a constaté aucune interaction pharmacocinétique significative entre la cétirizine et l'érythromycine lorsque les deux étaient administrées en concomitance aux posologies et schémas thérapeutiques étudiés.

**Protocole 92CK16-0603 :** L'objectif de cette étude était de déterminer si la cétirizine, en association avec le kétoconazole, provoquait un allongement de l'intervalle QT, et s'il y avait des interactions pharmacocinétiques entre la cétirizine et le kétoconazole chez des jeunes hommes en bonne santé. Il s'agissait d'une étude à répartition aléatoire, à doses multiples, ouverte (le cardiologue était en insu) et avec permutation. Les deux schémas thérapeutiques administrés pendant l'étude étaient les suivants :

<b>Schéma 1</b>	Jour 1 :	placebo 1 f.p.j.
	Jours 2 à 6 :	400 mg de kétoconazole 1 f.p.j.
	Jours 7 à 16 :	400 mg de kétoconazole 1 f.p.j. et 20 mg de cétirizine 1 f.p.j.
<b>Schéma 2</b>	Jour 1 :	placebo 1 f.p.j.
	Jours 2 à 6 :	placebo 1 f.p.j.
	Jours 7 à 16 :	20 mg de cétirizine 1 f.p.j.

Aucune interaction médicamenteuse statistiquement significative n'a eu d'effet sur la variation de l'intervalle QTc (formule de Hodges) par rapport au début de l'étude, ce qui indique que l'effet du traitement d'association sur les variations de l'intervalle QTc (formule de Hodges) était équivalent à la somme des effets de chaque composante du traitement. Les effets de chaque médicament seul sur la variation de l'intervalle QTc (formule de Hodges) par rapport au début de l'étude étaient statistiquement significatifs, l'augmentation moyenne par rapport au début de l'étude étant de 8 msec, 16 msec et 8,32 msec pour la cétirizine et le kétoconazole, respectivement. D'après ces résultats, l'effet du traitement d'association sur les variations de l'intervalle QTc (formule de Hodges) a été estimé à 16,48 msec.

Aucun sujet n'a présenté d'allongement de 10 % ou plus de l'intervalle QTc pendant les cinq jours de traitement par placebo. Deux sujets (13,3 %) ont présenté un allongement d'au moins 10 % de l'intervalle QTc pendant les 10 jours de traitement par la cétirizine, un sujet (6,3 %) en a présenté pendant le traitement de cinq jours par le kétoconazole, et cinq sujets (31,3 %) en ont présenté pendant le traitement d'association (deux pendant la phase I de l'étude, et trois pendant la phase II de l'étude). L'allongement maximal observé pendant l'étude était de

14,3 % ; il est apparu pendant le traitement d'association. La cétirizine n'a pas significativement affecté la pharmacocinétique plasmatique du kétoconazole.

D'après la formule de Bazett pour l'intervalle QTc, trois sujets ont présenté un total de 12 allongements de l'intervalle QTc > 440 msec. Un tel allongement est survenu chez un sujet du groupe sous placebo, chez quatre sujets du groupe sous cétirizine et chez sept sujets du groupe recevant le traitement d'association. Ces allongements de l'intervalle QTc > 440 msec étaient épisodiques et non durables.

Les résultats de l'étude du protocole 90CK16-0497 démontrent que l'administration de doses multiples de cétirizine en monothérapie pouvant atteindre 60 mg (trois fois la dose maximale recommandée de 20 mg) ne causait pas d'allongement de l'intervalle QTc. La cétirizine n'a pas augmenté l'intervalle moyen QTc ni le pourcentage de patients ayant présenté des allongements de 10 % ou plus de l'intervalle QTc après l'administration de la dose. La pharmacocinétique de la cétirizine était linéaire dans l'intervalle posologique et on n'a observé aucun allongement de l'intervalle QTc lié à la dose. Les résultats des protocoles des études 92CK16-0603 et 0604 démontrent l'absence d'interaction significative de la cétirizine avec le kétoconazole ou l'érythromycine en ce qui a trait à l'intervalle QTc. L'administration de cétirizine, à la dose maximale recommandée de 20 mg par jour, n'a pas allongé l'intervalle QTc lorsqu'elle était prise en association avec du kétoconazole à 400 mg 1 f.p.j. ou de l'érythromycine à 500 mg toutes les huit heures pendant 10 jours. De plus, la cétirizine n'a pas significativement modifié la pharmacocinétique du kétoconazole ou celle de l'érythromycine, et la pharmacocinétique de la cétirizine n'a pas été modifiée par celle du kétoconazole ou de l'érythromycine.

Quant à l'effet de la cétirizine en monothérapie sur l'intervalle QTc observé dans le cadre des études d'interactions, on a observé une légère diminution cliniquement non significative lors de l'étude sur l'interaction érythromycine-cétirizine, et un léger allongement cliniquement non significatif de l'intervalle QTc lors de l'étude d'interaction cétirizine-kétoconazole. Cependant, ce léger allongement peut résulter d'autres facteurs. Par exemple, lors de l'étude du protocole 0497, un léger allongement de l'intervalle QTc a été observé avec le placebo. Afin de faciliter la comparaison de données provenant de l'étude sur la cétirizine à des doses allant de 20 à 60 mg (protocole 90CK16-0497), avec celles de deux études d'interaction, on a effectué une analyse en utilisant la formule de Hodges de l'intervalle QTc et des modèles statistiques semblables à ceux des analyses des études d'interaction. D'après cette analyse, on a observé des allongements de 5,4 msec, 3,0 msec et 7,3 msec de l'intervalle QTc avec le placebo, la cétirizine à 20 mg et la cétirizine à 60 mg, respectivement, à la fin de la période de traitement de sept jours. Un intervalle RR plus court a été observé dans tous les groupes de traitement, y compris dans le groupe sous placebo. L'allongement associé au traitement par placebo indique que d'autres facteurs peuvent affecter l'intervalle QTc, par exemple, le déconditionnement pendant un alitement, un effet essentiellement lié au temps.

## **TOXICOLOGIE**

### **Études de toxicité aiguë**

#### **1. Rongeurs**

Le chlorhydrate de cétirizine a été administré par voie orale ou intraveineuse à 10 animaux à jeun, de chaque sexe, pour chaque dose. On a observé les signes cliniques, la consommation alimentaire et la mortalité pendant 14 jours; les poids corporels ont été notés après une et deux semaines, et tous les animaux ont été sacrifiés et soumis à une autopsie. Les résultats n'ont révélé aucune différence quant aux signes cliniques ou à la mortalité, quel que soit le sexe. Chez le sexe le plus sensible, la dose orale non létale était égale à 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, qui étaient liés à la dose, étaient la cyanose et la dyspnée. Après l'administration de la substance par voie orale à des rats, la mortalité est survenue dans les 24 heures; après une administration par voie i.v., tous les décès sont survenus en 10 minutes, et les survivants se sont rétablis après une à trois heures. Chez les souris, la mortalité est survenue dans les trois premiers jours suivant l'administration orale et dans les 24 heures suivant l'administration i.v. dans la plupart des cas. Le tableau 4 résume les résultats des études de toxicité aiguë chez le rongeur.

**TABLEAU 4.**

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

\* ND = non déterminé.

## 2. Chiens

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

**Voie orale :** Aucun symptôme n'a été observé avec la dose de 40 mg/kg; avec celle de 80 mg/kg, on a constaté une augmentation de la fréquence cardiaque; aux doses plus élevées, on a observé des vomissements. Lors de cette étude, la dose orale non létale était d'environ 320 mg/kg, soit 800 fois la DCMP.

**Voie i.v. :** À 70 mg/kg, on a observé une salivation et une hématurie; à 125 mg/kg, le mâle traité est mort; dans ces conditions, la dose non létale maximale par voie i.v. était donc de 70 mg/kg, soit 175 fois la DCMP.

L'administration d'une solution pédiatrique de cétirizine et de l'excipient correspondant à des chiens beagle, à raison d'une dose unique de 20 mg/kg, n'a entraîné aucun signe significatif de toxicité.

## **Études de toxicité chronique**

### **1. Étude de 15 jours chez la souris**

D'après des études de 15 jours comparant l'administration par gavage et l'administration dans la nourriture de chlorhydrate de cétirizine chez la souris (6/sexe/dose), à raison de 5, 10, 20, 40, 80 ou 160 mg/kg par jour, on a observé des résultats hépatiques comparables (augmentation du poids hépatique et hypertrophie des hépatocytes périacineux) avec les deux voies d'administration. Les résultats étaient comparables quant à leur type, à leur incidence et à leur gravité. La stéatose hépatocytaire périacineuse concernait seulement trois souris (deux mâles, une femelle) avec la dose de 160 mg/kg par gavage.

### **2. Étude de quatre semaines chez la souris**

L'administration dans la nourriture de chlorhydrate de cétirizine à des souris (16/sexe/dose), à raison de 1, 3, 9, 27 ou 81 mg/kg/jour pendant quatre semaines, a entraîné des modifications hépatiques qui étaient davantage prononcées chez les mâles que chez les femelles. Chez les mâles, le traitement a causé une hypertrophie hépatique centrilobulaire minime à modérée avec les doses de 3 mg/kg ou plus.

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

L'examen du foie des souris mâles par microscopie électronique a révélé une prolifération modérée ou minime du réticulum endoplasmique lisse et une diminution relative apparente de la quantité de réticulum endoplasmique rugueux dans les hépatocytes centrilobulaires de toutes les souris mâles ayant reçu 27 mg/kg/jour. La prolifération du réticulum endoplasmique lisse était également présente chez cinq souris mâles sur les 10 qui ont reçu 9 mg/kg/jour.

### **3. Étude de réversibilité de quatre semaines chez la souris**

Afin de déterminer la réversibilité des modifications hépatiques chez la souris, le chlorhydrate de cétirizine a été administré à des souris mâles et femelles (36/sexe/dose), mélangé à leur nourriture, à des doses de 40 ou 160 mg/kg/jour pendant quatre semaines, qui ont été suivies de périodes de rétablissement de 4 et 13 semaines. Après quatre semaines de traitement par le chlorhydrate de cétirizine, on a observé des modifications hépatiques et/ou d'origine hépatique comparables à celles observées antérieurement lors d'études de toxicité chez la souris. Après une période de rétablissement de quatre semaines, les paramètres biochimiques sériques, les taux de lipide hépatique, les activités liées au métabolisme enzymatique des médicaments dans les microsomes et les résultats en microscopie électronique étaient essentiellement comparables à ceux des témoins. Même si elles étaient encore présentes à ce moment, l'augmentation du poids du foie et les modifications macroscopiques et microscopiques du foie

tendaient à être réversibles. Après 13 semaines de rétablissement, les modifications hépatiques n'étaient plus apparentes.

#### **4. Étude de 15 jours chez le rat**

Des études de 15 jours sur l'administration orale, comparant l'administration par gavage et l'administration dans la nourriture de chlorhydrate de cétirizine chez le rat (6/sexe/dose) à des doses de 5, 10, 20, 40, 80 ou 160 mg/kg/jour, ont révélé que les modifications hépatiques (augmentation du poids du foie, hypertrophie des hépatocytes périacineux et stéatose hépatique à grosses gouttelettes) sont apparues par les deux voies d'administration. Cependant, les résultats étaient plus fréquents et tendaient à être plus graves avec l'administration dans la nourriture.

#### **5. Étude d'un mois sur l'administration par gavage chez le rat**

Lors d'une étude préliminaire visant à évaluer la toxicité sur les organes cibles, on a administré le chlorhydrate de cétirizine à des rats (10/sexe/dose) par gavage pendant un mois, à raison de 25, 75 et 225 mg/kg/jour. À la dose de 225 mg/kg, le traitement a été associé à une augmentation des taux sériques d'alpha-2-globuline et à une augmentation du poids du foie des mâles et des femelles, à une augmentation des taux de cholestérol sérique chez les rates, ainsi qu'à une stéatose hépatique et à une nécrose du foie chez les 10 rats mâles. La stéatose et la nécrose hépatiques ont également été signalées chez trois rats mâles ayant reçu la dose de 75 mg/kg. On n'a constaté aucune augmentation significative des taux d'enzyme sérique liés au traitement chez les rats mâles, incluant la phosphatase alcaline, la LDH, l'ASAT, l'ALAT et la sorbitol-déshydrogénase (SDH). On a procédé à une nouvelle évaluation de toutes les colorations de sections de foie à l'hématoxyline-éosine et au rouge O en solution huileuse des rats mâles et femelles. Aux doses de 75 et 225 mg/kg, les résultats ont indiqué une hypertrophie dans la zone moyenne et/ou centrilobulaire du foie chez les rats des deux sexes. On a observé une stéatose hépatique chez deux mâles traités par 75 mg/kg, ainsi que chez 10 mâles et une femelle traités par 225 mg/kg, et une zone de nécrose centrilobulaire dans un lobe chez un rat mâle ayant reçu 225 mg/kg. Aucun signe de nécrose centrilobulaire n'a été observé chez les rats mâles ayant reçu la dose moyenne ni chez les 9 rats mâles sur les 10 ayant reçu la dose élevée.

#### **6. Étude de quatre semaines sur l'administration dans la nourriture chez le rat**

L'administration dans la nourriture de chlorhydrate de cétirizine à des rats (16/sexe/dose), à raison de 2, 6, 18, 54 ou 160 mg/kg/jour pendant quatre semaines, a entraîné des modifications hépatiques qui, comme dans les études sur l'administration par gavage, étaient plus prononcées chez les mâles que chez les femelles. Aux doses de 54 et 160 mg/kg, on a signalé une augmentation du poids du foie chez les rats mâles, ainsi qu'une hypertrophie centrilobulaire du foie, une induction des enzymes microsomales et une stéatose dans la zone moyenne/centrilobulaire du foie chez les rats mâles et femelles. Les autres résultats incluaient une diminution de la consommation alimentaire chez les femelles ayant reçu 18 (94,3 %), 54 (94,7 %) et 160 (92,1 %) mg/kg, et une diminution du gain de poids corporel chez les rats mâles et femelles ayant reçu 160 mg/kg. On a observé une légère hausse de l'activité érythropoïétique dans la rate, caractérisée par des augmentations des paramètres érythrocytaires et des globules blancs, un accroissement du poids de la rate et une légère augmentation de la cellularité de la pulpe splénique rouge, chez les rats mâles traités, notamment ceux ayant reçu 54 ou 160 mg/kg. Cependant, on n'a pas observé de modifications microscopiques apparentées de la moelle osseuse.

## **7. Étude de réversibilité de quatre semaines chez le rat**

Afin de déterminer la réversibilité des changements hépatiques chez le rat, on a administré le chlorhydrate de cétirizine à des rats mâles et femelles (30/sexe/dose) en le mélangeant à leur nourriture à raison de 40 ou 160 mg/kg/jour pendant quatre semaines, qui étaient suivies de périodes de rétablissement de 4 et 13 semaines. Après quatre semaines de traitement par le chlorhydrate de cétirizine, on a observé des modifications hépatiques et/ou d'origine hépatique semblables à celles observées lors des autres études de toxicité chez le rat. Après une période de rétablissement de quatre semaines, les paramètres biochimiques sériques, les taux de lipides hépatiques, les activités des enzymes métabolisant les médicaments dans les microsomes, le poids des foies, les résultats des examens de sections hépatiques en microscopie électronique et des examens macroscopiques et microscopiques du foie étaient semblables à ceux des témoins, indiquant une réversibilité de tous les effets observés dans le foie et d'origine hépatique.

## **8. Étude de six mois sur l'administration par gavage chez le rat**

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

Au moment de l'analyse provisoire à trois mois, on a sacrifié une partie des animaux et observé une hypertrophie hépatique chez les deux sexes, à toutes les doses. Le degré d'hypertrophie était lié à la dose, allant de léger à modéré. L'augmentation du poids du foie a été rapportée chez les mâles qui ont reçu la dose de 75 mg/kg et les femelles qui ont reçu les doses de 25 et 75 mg/kg. On a observé une stéatose hépatique minime à légère chez un mâle ayant reçu 25 mg/kg, ainsi que chez trois mâles et une femelle ayant reçu 75 mg/kg. La stéatose a été associée à une légère diminution des taux de triglycérides sériques à la dose de 75 mg/kg. Les taux de SDH sérique étaient élevés chez les mâles, quelle que soit la dose reçue, et chez les femelles qui ont reçu 75 mg/kg.

Après six mois de traitement, l'incidence de l'hypertrophie hépatique était inférieure à celle rapportée à trois mois et l'incidence de la stéatose hépatique était similaire aux résultats obtenus à trois mois. Les résultats des examens du foie en microscopie électronique provenant de plusieurs animaux témoins ou ayant reçu une dose élevée ont révélé une prolifération certaine du réticulum endoplasmique lisse (REL) chez les mâles traités, ainsi qu'une légère prolifération du REL chez une rate traitée.

## **9. Étude d'un mois chez le chien**

Le chlorhydrate de cétirizine a été administré par voie orale (gélules) à des chiens beagle (3/sexe/dose) à raison de 15, 45, ou 135 mg/kg par jour pendant un mois. Aux doses de 15 et 45 mg/kg, le chlorhydrate de cétirizine a été bien toléré; on n'a rapporté qu'une augmentation de l'incidence des vomissements, qui était de 2,5 % et 7,1 %, respectivement, et supérieure à celle des témoins (0,6 %). À la dose de 135 mg/kg, le traitement a entraîné une augmentation de l'incidence des vomissements (17,2 %), des tremblements corporels, une salivation, une ataxie,

une perte pondérale et une diminution de la consommation alimentaire chez deux chiennes à la fin de la période de traitement, une diminution de la densité relative moyenne de l'urine associée à une augmentation de la diurèse, une légère augmentation du taux moyen de phosphatase alcaline sérique et une légère augmentation du taux d'alpha-2-globulines chez les femelles à quatre semaines. L'examen histopathologique des tissus de tous les chiens étudiés n'a révélé aucun changement lié au traitement.

#### **10. Étude de six mois chez le chien**

Lors d'une étude de six mois (avec sacrifice pour l'analyse provisoire de trois mois), le chlorhydrate de cétirizine a été administré par voie orale (gélules) à des chiens beagle (5/sexe/dose) à raison de 8, 25 ou 75 mg/kg/jour. À la dose de 8 mg/kg pendant six mois, soit 20 fois la DCMP, le chlorhydrate de cétirizine a été bien toléré et n'a occasionné qu'une légère augmentation de l'incidence des vomissements (0,8 %) par rapport aux témoins (0,3 %). Aux doses de 25 et 75 mg/kg, soit 62,5 et 187,5 fois la DCMP, le traitement par le chlorhydrate de cétirizine a entraîné une augmentation de l'incidence des vomissements (1,6 % et 4,0 %, respectivement) et une diminution du gain corporel chez les chiennes (27 % et 47 %, respectivement) après 27 semaines de traitement. De plus, à la dose de 75 mg/kg, un chien mâle est décédé, et le deuxième chien mâle est devenu moribond et a dû être sacrifié pendant l'étude. L'examen histopathologique des tissus n'a pas révélé de lésions liées au traitement.

#### **11. Étude de deux semaines chez le singe**

Lors d'une étude de deux semaines, on a administré le chlorhydrate de cétirizine par gavage à des macaques de Buffon (1/sexe/dose) à raison de 50, 100 ou 200 mg/kg/jour. À 200 mg/kg, on a signalé des vomissements, une salivation et d'autres signes indiquant des lésions. Les deux singes ayant reçu cette dose ont présenté une diminution graduelle du gain pondéral et une réduction marquée de la consommation alimentaire pendant la période de traitement. Par ailleurs, dans les groupes recevant la dose de 50 (124 g) et 100 mg/kg (183 g), un singe a présenté une perte de poids corporel pendant la période de traitement. Les examens histopathologiques ont révélé une infiltration lipidique minime à modérée dans les hépatocytes centrilobulaires des deux singes ayant reçu 200 mg/kg.

#### **12. Étude de quatre semaines chez le singe**

Lors d'une étude de quatre semaines, on a administré le chlorhydrate de cétirizine par gavage à des macaques de Buffon (3/sexe/dose) à raison de 17, 50 ou 150 mg/kg/jour. On a observé des vomissements, un recroquevillement, un mauvais état de la fourrure, des tremblements aux membres, des mouvements de grattage anormaux et une réduction de la température corporelle chez les animaux ayant reçu 150 mg/kg. Une guenon ayant reçu 150 mg/kg est devenue moribonde et a été sacrifiée le 22<sup>e</sup> jour de l'administration. Elle présentait une détérioration de l'état corporel, une réduction marquée de la consommation alimentaire, une perte de poids corporel globale de 622 g, une augmentation du taux d'urée sérique, de GPT et de GOT ainsi qu'une diminution des taux sériques de calcium et de triglycérides, et une diminution de la fréquence cardiaque avec arythmie sinusale notée par ECG immédiatement avant le sacrifice. Aucun résultat microscopique lié au traitement n'a été rapporté. On a noté des pertes pondérales marquées chez la majorité des singes ayant reçu la dose de 150 mg/kg. Les résultats des analyses de laboratoire effectuées pendant les quatre semaines ont révélé une diminution des taux d'ornithine carbomoyltransférase (OCT) et de SDH dans les groupes ayant reçu la dose de 50 ou

150 mg/kg, ainsi qu'une augmentation des taux de triglycérides dans le groupe traité par 150 mg/kg. On n'a détecté aucun changement des activités des enzymes microsomaux hépatiques mesurées et aucune anomalie microscopique liée au traitement.

### **13. Étude d'un an chez le chien**

L'administration orale (gélules) de chlorhydrate de cétirizine à des chiens beagle (5/sexe/dose) à raison de 4, 15 ou 60 mg/kg/jour pendant 52 semaines a été bien tolérée et n'a produit aucun résultat significatif sur le plan toxicologique. On a noté une augmentation liée à la dose de l'incidence des vomissements, jusqu'à 6,3 % à 60 mg/kg dans l'heure suivant l'administration, dans tous les groupes de traitement. On n'a pas observé d'autres signes cliniques liés au traitement. À l'autopsie, on a évalué les activités des enzymes du métabolisme hépatique des médicaments chez chaque chien. À une dose pouvant atteindre 60 mg/kg/jour, le chlorhydrate de cétirizine n'a pas causé d'induction des enzymes du métabolisme microsomal hépatique des médicaments, des taux de protéines microsomaux ou du cytochrome P-450.

### **14. Étude d'un an chez le singe**

L'administration orale (par gavage) de chlorhydrate de cétirizine à des macaques de Buffon (5/sexe/dose) à raison de 5, 15 ou 45 mg/kg/jour pendant 52 semaines a été bien tolérée et n'a produit aucun résultat toxicologique significatif. On a noté une augmentation liée à la dose de l'incidence de la salivation au moment de l'administration ou juste après, dans tous les groupes de dose. À l'autopsie, on a évalué les activités des enzymes du métabolisme hépatique des médicaments chez chaque singe. À raison de doses pouvant atteindre 45 mg/kg/jour, le chlorhydrate de cétirizine n'a pas causé d'induction des enzymes du métabolisme microsomal hépatique des médicaments, des taux de protéines microsomaux ou du cytochrome P-450.

## **Cancérogénicité**

### **1. Étude de deux ans chez la souris**

Lors de l'administration dans la nourriture de chlorhydrate de cétirizine à des souris (52/sexe/dose), à raison de 1, 4 ou 16 mg/kg/jour pendant 104 semaines, aucun signe d'effet cancérigène n'a été observé à des doses égales à 40 fois la dose quotidienne humaine maximale étudiée en clinique (20 mg).

### **2. Étude de deux ans chez le rat**

Lors de l'administration dans la nourriture de chlorhydrate de cétirizine à des rats (50/sexe/dose), à raison de 3, 8 ou 20 mg/kg/jour pendant 104 semaines, aucun signe d'effet cancérigène n'a été observé à des doses de 50 fois supérieures à la dose quotidienne humaine maximale étudiée en clinique.

Les résultats microscopiques non néoplasiques liés au traitement comprenaient une tendance vers l'augmentation de l'incidence de la vacuolisation centrilobulaire et des dépôts adipeux dans le foie chez les rats mâles traités par 8 et 20 mg/kg, ainsi qu'une incidence légèrement accrue, non liée à la dose, de l'ulcération de l'estomac non glandulaire des rats.

## **Tératologie et reproduction**

### **1. Étude de reproduction et de fertilité chez la souris**

Le chlorhydrate de cétirizine a été administré par gavage à raison de 0, 4, 16 et 64 mg/kg/jour à des groupes de 20 mâles et 40 femelles de souris COBS CD-1 lors d'une étude sur la reproduction et la fertilité. On n'a constaté aucun effet sur la fertilité des mâles et des femelles ni sur leur capacité reproductive, et aucun effet sur le développement des petits, jusqu'à deux générations, à raison de doses orales pouvant atteindre 16 mg/kg, soit 40 fois la dose clinique maximale prévue (DCMP) de 20 mg.

## **2. Tératologie**

**a. Étude de tératologie chez la souris :** Le chlorhydrate de cétirizine a été administré par gavage du jour 6 au jour 15 de gestation, à 6, 24 ou 96 mg/kg/jour, à des groupes de souris femelles COBS CD-1 accouplées 30 fois. Le chlorhydrate de cétirizine administré à des doses pouvant atteindre 96 mg/kg/jour, des jours 6 à 15 de gestation, n'a pas provoqué d'effet embryofœtotoxique ou tératogène.

**b. Étude de tératologie chez le rat :** Le chlorhydrate de cétirizine administré par gavage à raison de 8, 25, 75 et 225 mg/kg/jour à des rates Sprague Dawley accouplées (25/dose à 8 et 25 mg/kg; 26/dose de 75 et 225 mg/kg; 26 dans le groupe témoin) du jour 6 au jour 15 de gestation, n'a pas été tératogène. L'incidence des principales malformations n'était pas liée à la dose et les deux fœtus qui présentaient ces malformations étaient des avortons, le premier à 8 mg/kg (agnathie avec déplacement des yeux et des oreilles, et microphthalmie gauche) et le second à 225 mg/kg (microphthalmie gauche). Bien qu'il n'ait pas été question d'agnathie ou de microphthalmie dans les données internes limitées obtenues antérieurement sur cette espèce de rat (1 225 à 2 800 fœtus), ces types de malformations ont été rapportés à une faible incidence dans les données témoins concernant les rats CD. La dose sans effet en matière de toxicité maternelle était de 25 mg/kg, et la dose sans effet quant à l'embryo-fœtotoxicité était d'environ 8 mg/kg, mais elle n'a pas été clairement établie. À la dose de 8 mg/kg, la diminution de l'ossification du pariétal, de l'os interpariétal et de l'os hyoïde du crâne était légèrement plus fréquente que chez les témoins, mais son incidence se situait dans la plage des valeurs normales.

**c. Étude de tératologie chez le lapin :** L'administration de chlorhydrate de cétirizine par gavage à raison de 15, 45 et 135 mg/kg/jour du jour 6 au jour 18 de gestation, à des lapines de Nouvelle-Zélande blanches accouplées (16/dose de 15 et 45 mg/kg; 18/dose de 135 mg/kg; 17 dans le groupe témoin), n'a pas été tératogène. La dose sans effet pour la toxicité maternelle et l'embryo-fœtotoxicité était de 15 mg/kg, soit 37,5 fois la DCMP. À la dose de 15 mg/kg, le gain de poids corporel maternel était légèrement inférieur pendant la période post-traitement.

**d. Conclusion :** Les anomalies précitées, présentes irrégulièrement dans tous les groupes traités par le chlorhydrate de cétirizine, n'étaient pas liées à la dose; de plus, ces types d'anomalies surviennent spontanément dans les populations d'animaux non traités. Par ailleurs, la plupart des anomalies observées concernaient des petits fœtus et sont apparues avec les doses associées à une toxicité maternelle. Par conséquent, il est impossible d'exclure un lien causal certain avec le chlorhydrate de cétirizine.

## **3. Étude sur le développement péri- et post-natal chez la souris**

Le chlorhydrate de cétirizine a été administré par gavage à des groupes de souris femelles COBS CD-1 appariées 32 fois, à raison de 0, 6, 24 ou 96 mg/kg/jour, entre le 15<sup>e</sup> jour de

gestation et le sacrifice des mères le jour 21 *post-partum* (sevrage) ou peu après. Aux doses de 6 et 24 mg/kg, soit jusqu'à 60 fois la DCMP, entre le 15<sup>e</sup> jour de gestation et le sevrage des petits, le chlorhydrate de cétirizine n'a pas entraîné d'effet indésirable sur les conditions périnatales ou le développement de la progéniture. À la dose de 96 mg/kg, le traitement par le chlorhydrate de cétirizine a été associé à de légers effets maternels et à des poids moyens légèrement inférieurs des petits après la naissance, entre le 4<sup>e</sup> et le 21<sup>e</sup> jour de lactation.

### **Mutagénicité**

Le potentiel mutagène du chlorhydrate de cétirizine a été évalué dans des systèmes de cellules *in vitro* n'appartenant pas à des mammifères, ainsi que dans des systèmes cellulaires *in vitro* et *in vivo* de mammifère. Le chlorhydrate de cétirizine n'était pas mutagène.

### **Résumé sur la toxicologie**

Les principaux résultats des études de toxicité orale subchronique chez le rongeur font état d'une toxicité hépatique, notamment une hypertrophie des hépatocytes, une prolifération du réticulum endoplasmique lisse (REL), une induction des enzymes microsomales, une augmentation du poids hépatique, une stéatose hépatique, une nécrose hépatique, une augmentation ou une diminution des taux de triglycérides sériques et une augmentation des taux sériques de GPT, d'OCT et de SDH. Parmi ces résultats, la prolifération du REL associée à l'induction des enzymes microsomales et l'hypertrophie hépatique suivie de l'augmentation du poids du foie sont probablement des réponses pharmacologiques au traitement par le chlorhydrate de cétirizine plutôt qu'un effet toxicologique. Les résultats hépatotoxiques correspondant à une stéatose et à une nécrose hépatiques, de même que la modification des paramètres biochimiques semblaient être liés à l'important métabolisme hépatique du chlorhydrate de cétirizine chez les rongeurs. Les marges de sécurité significatives, calculées pour l'hépatotoxicité chez les rongeurs, allaient de 20 à plus de 370 fois la dose clinique maximale prévue (DCMP) chez l'humain, qui est de 20 mg, selon l'espèce, la voie d'administration et la durée du traitement.

On n'a pas observé de résultats hépatiques similaires chez les chiens traités par le chlorhydrate de cétirizine par voie orale pendant un mois à raison de doses pouvant atteindre 338 fois la DCMP, ou pendant six mois et un an, respectivement, à des doses pouvant atteindre 188 et 150 fois la DCMP. On n'a pas noté de modifications d'origine hépatique chez les macaques de Buffon traités par le chlorhydrate de cétirizine pendant un mois et un an, respectivement, à raison de doses pouvant atteindre 375 et 112,5 fois la DCMP.

L'administration dans la nourriture de chlorhydrate de cétirizine à des souris à raison de doses pouvant atteindre 16 mg/kg/jour, soit 40 fois la DCMP, ainsi qu'à des rats à raison de doses pouvant atteindre 20 mg/kg/jour, soit 50 fois la DCMP, pendant 104 semaines, n'a entraîné aucun signe d'effet cancérogène.

La nouvelle analyse récente des données a démontré qu'aucun des effets indésirables sur la viabilité, le poids corporel ou la morphologie embryofœtale n'était consécutif à l'administration de doses toxiques pour la mère dans le cadre des études de toxicité développementale (segment II) chez le rat (225 mg/kg/jour, 563 fois la dose maximale étudiée en clinique chez l'humain), le lapin (135 mg/kg/jour, 338 fois la dose maximale étudiée en clinique chez l'humain) et la souris (96 mg/kg/jour, 240 fois la dose maximale étudiée en clinique chez l'humain).

Chez l'humain, la cétirizine est un métabolite majeur de l'hydroxyzine (50 mg d'hydroxyzine = 20 mg de cétirizine). L'expérience à long terme sur l'hydroxyzine offre donc une indication de l'innocuité de la cétirizine pendant la grossesse. Durant les 30 années d'utilisation clinique, l'hydroxyzine n'a pas été associée à une augmentation du taux de malformations congénitales chez l'humain au-delà des valeurs normales attendues. Par conséquent, l'humain a été exposé à la cétirizine pendant plus de 30 ans sans que l'on puisse observer le moindre signe d'effet tératogène relié à ce composé ou à sa molécule mère. L'effet de l'hydroxyzine chez l'humain durant la grossesse a été étudié lors d'une vaste étude épidémiologique. L'étude n'a pas fait état d'augmentation du taux de malformations congénitales résultant de l'emploi de l'hydroxyzine chez l'humain.

Le seul autre effet rapporté de l'hydroxyzine sur la grossesse chez des espèces de laboratoire était l'avortement chez des singes rhésus traités par 5 à 12 mg/kg. On a fait état de trois avortements et de deux naissances normales après l'administration de 5 à 12 mg/kg pendant l'organogenèse. On sait que l'incidence des avortements est élevée chez le singe rhésus. L'absence de témoins comparatifs dans cette ancienne étude et l'emploi de seulement cinq animaux ne permettent pas de conclure qu'il existe 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. *Ann Allergy Asthma Immunol* 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. Comprehensive Evaluation of Cetirizine in the Management of Seasonal Allergic Rhinitis: Impact on Symptoms, Quality of Life, Productivity, and Activity Impairment. *Allergy 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. *Clin Exp 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 REACTINE® (chlorhydrate de cétirizine) en comprimés à 20 mg, Soins-santé grand public McNeil, division de Johnson & Johnson Inc. Numéro de contrôle de la présentation : 235677. Date de révision : 6 avril 2020.

**PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LES  
CONSOUMATEURS**  
Pr **APO-CETIRIZINE**

**(Chlorhydrate de cétirizine en comprimés)**  
**20 mg**  
**Norme Apotex**

La présente notice constitue la troisième et dernière partie de la monographie de produit publiée à la suite de l'approbation d'APO-CETIRIZINE pour la vente au Canada, et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Cette notice n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet d'APO-CETIRIZINE. Pour toute question au sujet de ce médicament, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

**AU SUJET DE CE MÉDICAMENT**

**Indications :**

APO-CETIRIZINE (chlorhydrate de cétirizine) est indiqué 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 de l'allergie saisonnière (p. ex. arbres, gazon, pollen, herbe à poux/rhume des foins) et non saisonnière (p. ex. poussière, phanères d'animaux, moisissure), notamment : éternuements, écoulement nasal, écoulement dans l'arrière-nez, congestion/obstruction nasale, picotements aux yeux, larmolement, picotement au nez/à la gorge, et démangeaisons et urticaire causés par des réactions cutanées allergiques.

**Mode d'action :**

Vos symptômes allergiques ne sont qu'une réaction de votre organisme qui essaie de vous protéger contre des allergènes comme ceux de la poussière, de l'herbe à poux, du gazon et du pollen des arbres, des phanères d'animaux ou de la moisissure. Lorsque des allergènes sont détectés, les cellules de votre organisme libèrent une substance chimique appelée « histamine » qui se lie à des récepteurs spécifiques de l'histamine dans votre peau et vos tissus. Ces réactions se traduisent par des picotements aux yeux et des larmolements, des éternuements et un écoulement nasal. APO-CETIRIZINE (chlorhydrate de cétirizine) aide à soulager vos symptômes d'allergie en bloquant ces sites de liaison des récepteurs avant que l'histamine ne s'y lie, prévenant ou réduisant ainsi un grand nombre de symptômes d'une réaction allergique. Les propriétés anti-inflammatoires d'APO-CETIRIZINE contribuent également à réduire l'enflure et les symptômes apparentés comme la rougeur et l'urticaire (éruption de papules ou de boutons rouges accompagnés de démangeaison).

**Contre-indications :**

Ne pas prendre APO-CETIRIZINE (chlorhydrate de cétirizine) si vous :

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

**Ingrédient actif :**

chlorhydrate de cétirizine.

**Ingrédients non médicinaux :**

cire de carnauba, amidon de maïs, hydroxypropyl méthylcellulose, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, polydextrose, polyéthylène glycol, dioxyde de titane.

**Forme pharmaceutique :**

comprimés : 20 mg.

**MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

AVANT de prendre APO-CETIRIZINE en comprimés, consultez votre médecin ou votre pharmacien si vous :

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

**Conduite et utilisation de machines :** APO-CETIRIZINE peut causer de la somnolence. En cas de somnolence, ne pas conduire ni prendre les commandes de machines.

**INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

La substance et les médicaments suivants peuvent interagir avec APO-CETIRIZINE en comprimés :

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

**BON USAGE DU MÉDICAMENT**

**APO-CETIRIZINE en comprimés peut être pris avec ou sans aliments.**

**Dose habituelle :**

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

## IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT

Les personnes suivantes ne doivent pas prendre APO-CETIRIZINE :

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

### Surdose :

Si vous pensez avoir pris une trop grande quantité d'APO-CETIRIZINE, communiquez immédiatement avec votre médecin, votre pharmacien, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous ne présentez pas de symptômes.

Les symptômes signalés après un surdosage d'au moins cinq fois la dose quotidienne recommandée sont : confusion, diarrhée, étourdissements, somnolence, céphalées, fatigue, sensation d'inconfort corporel, dilatation excessive des pupilles, démangeaisons, agitation, sédation, diminution du niveau de conscience, battements cardiaques rapides, tremblements et incapacité d'uriner. De l'hyperactivité et une léthargie sévère ont été observées chez les enfants.

### **Dose oubliée :**

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

## EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Les effets secondaires peuvent inclure :

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

Symptôme/effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux immédiatement
	Cas graves seulement	Tous les cas	
<b>TRÈS RARE :</b>			
Agitation, agressivité		√	
<b>Réaction allergique :</b> éruption cutanée, urticaire, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer			√
Difficulté à uriner		√	
<b>Hallucinations :</b> voir ou entendre des choses qui ne sont pas réelles			√
<b>Troubles hépatiques :</b> jaunissement de la peau ou des yeux		√	
Troubles de mémoire, perte de mémoire partielle ou totale		√	
Nouvelle éruption cutanée ou démangeaison après l'arrêt du médicament		√	
Agitation accompagnée d'augmentation des mouvements		√	
<b>Réaction cutanée grave :</b> éruption cutanée avec petits boutons rouges et rougeur dans les plis cutanés, sur le tronc et les bras, accompagnée ou non de fièvre			√

## EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

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

### **COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT**

Conservez à des températures comprises entre 15 et 30 °C.

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

#### **Déclaration des effets secondaires**

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

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

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

### **RENSEIGNEMENTS SUPPLÉMENTAIRES**

Pour en savoir davantage au sujet d'APO-CETIRIZINE :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lisez la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les consommateurs. Ce document est publié sur le site Web de Santé Canada <https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/switchlocale.do?lang=fr&url=t.search.recherche>. Vous pouvez obtenir les renseignements pour les consommateurs en consultant le site Web du fabricant <http://www.apotex.com/ca/fr/products>, ou en téléphonant au 1-800-667-4708.

Cette notice a été préparée par Apotex inc., Toronto (Ontario) M9L 1T9.

Dernière révision : 15 septembre 2020.