

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrNAT-CETIRIZINE
comprimés de chlorhydrate de cétirizine Norme Natco, à 20 mg

Inhibiteur des récepteurs H₁ de l'histamine

**Date de révision :
03 mars, 2021**

**Natco Pharma (Canada) Inc.
2000 Argentia Road, Plaza 1, Suite 200
Mississauga, Canada L5N 1P7**

N° de contrôle de la présentation : 242780

Table des matières

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

Comprimés NAT-CETIRIZINE à 20 mg
(chlorhydrate de cétirizine)

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

| Voie d'administration | Formes posologiques/teneur | ingrédients non médicinaux |
|------------------------------|-----------------------------------|--|
| Orale | Comprimés sous ordonnance à 20 mg | Cellulose microcristalline, crospovidone, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium, hypromellose, dioxyde de titane et polyéthylèneglycol. |

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Adultes et enfants de 12 ans et plus

Les comprimés NAT-CETIRIZINE à 20 mg (chlorhydrate de cétirizine) sont indiqués pour le soulagement rapide des symptômes nasaux et non nasaux associés à la rhinite allergique saisonnière et apériodique (éternuements, rhinorrhée, écoulement post-nasal, congestion/obstruction nasale, larmoiement, rougeur des yeux et démangeaisons au nez/à la gorge) et à l'urticaire idiopathique chronique (démangeaisons et urticaire).

Enfants (<12 ans)

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

CONTRE-INDICATIONS

Les comprimés NAT-CETIRIZINE à 20 mg (chlorhydrate de cétirizine) sont contre-indiqués chez les patients hypersensibles à ce médicament ou à sa molécule-mère, l'hydroxyzine, aux dérivés de la pipérazine, ou à tout autre ingrédient de la préparation; et chez les patients souffrant d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/min).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

De très rares cas de réactions cutanées graves, comme la pustulose exanthémique aiguë généralisée, 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 relevé aucun signe d'altération de la fonction cognitive, de la capacité motrice et du temps d'endormissement chez des volontaires en bonne santé après la prise de chlorhydrate de cétirizine à 10 mg. Cependant, au cours des essais cliniques, on a observé certains effets sur le SNC, en particulier de la somnolence. En présence de somnolence, on doit conseiller aux patients de ne pas conduire ni prendre les commandes d'une machine et d'éviter d'utiliser les comprimés chlorhydrate de cétirizine avec des sédatifs, y compris l'alcool, car cela peut réduire encore davantage la vigilance et altérer encore davantage la performance 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 NAT-CETIRIZINE, à moins d'avis contraire du médecin.

L'administration par voie orale de doses 60, 188 et 133 fois plus élevées que la dose maximale étudiée chez l'humain à des souris, à des rats et à des lapins, respectivement, n'a eu aucun effet tératogène. Chez la souris, l'administration de doses 10 et 40 fois plus élevées que la dose maximale recommandée chez l'humain à des femelles et à des mâles, respectivement, n'a entraîné aucun effet sur la reproduction ni sur la fertilité. Chez les femelles de cette même espèce, l'administration par voie orale d'une dose 60 fois supérieure à la dose maximale étudiée chez l'humain n'a pas eu d'incidence sur la parturition ni sur la lactation. Même si les études chez l'animal n'ont pas fait ressortir d'effets indésirables durant la grossesse à la suite de l'administration de doses pertinentes sur le plan clinique, les résultats de telles études ne peuvent pas toujours prédire la réponse chez l'humain.

Femmes qui allaitent

La femme qui allaite devrait s'abstenir de prendre les comprimés NAT-CETIRIZINE, sauf sur les conseils d'un médecin. Des études menées chez des beagles indiquent qu'environ 3 % de la dose est excrétée dans le lait maternel. On ne connaît pas le taux d'excrétion du médicament dans le lait chez la femme.

Enfants

On ne doit pas administrer les comprimés NAT-CETIRIZINE aux enfants de moins de 12 ans (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). On recommande d'administrer une préparation appropriée de cétirizine pour enfants.

Personnes âgées

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

Insuffisance hépatique

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

EFFETS INDÉSIRABLES

Effets indésirables observés au cours des essais cliniques

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

Dans le cadre des programmes de développement clinique (au Canada et dans d'autres pays), le chlorhydrate de cétirizine a été évalué chez plus de 6000 patients traités avec des doses quotidiennes allant de 5 à 20 mg. Les effets indésirables le plus souvent observés ont été les céphalées et la somnolence (voir paragraphe ci-dessous). La fréquence des céphalées a été similaire avec le chlorhydrate de cétirizine et le placebo. La fréquence de la somnolence accompagnant la prise de chlorhydrate de cétirizine était liée à la dose et le plus souvent légère ou modérée.

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

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

Le Tableau 1 énumère les effets indésirables qui ont été observés à une fréquence supérieure à 2 % et supérieure à celle observée sous placebo au cours des essais cliniques d'une durée de une à quatre semaines portant sur le comprimé à 20 mg.

TABLEAU 1
EFFETS INDÉSIRABLES OBSERVÉS À UNE FRÉQUENCE ÉGALE OU
SUPÉRIEURE À 2 % À CELLE OBSERVÉE SOUS PLACEBO DANS LES ESSAIS SUR
CHLORHYDRATE DE CETIRIZINE (DOSE QUOTIDIENNE TOTALE DE 20 mg)
CONTRÔLÉS PAR PLACEBO RÉALISÉS AUX ÉTATS-UNIS
(Incidence en %)

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

On a observé les effets suivants dans de rares cas (fréquence égale ou inférieure à 2 %) lors d'essais cliniques réalisés à l'échelle internationale sur chlorhydrate de cétirizine portant sur 3982 patients, dont un essai ouvert d'une durée de 6 mois, sans toutefois établir de lien de causalité entre ces effets et chlorhydrate de cétirizine.

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

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

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

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

Troubles endocriniens : troubles thyroïdiens

Troubles digestifs : nausées, pharyngite, stimulation de l'appétit, dyspepsie, douleur abdominale, diarrhée, flatulence, constipation, vomissements, stomatite ulcéreuse, affections de la langue, aggravation de caries dentaires, stomatite, coloration anormale de la langue, œdème de la langue, gastrite, hémorragies rectales, hémorroïdes, méléna, anomalies de la fonction hépatique

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

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

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

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

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

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

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

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

Troubles du système réticulo-endothélial : lymphadénopathie

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

Organes des sens : dysgueusie, agueusie, parosmie

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

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

Effets indésirables peu fréquents observés au cours des essais cliniques (< 1 %)

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

Résultats hématologiques et biochimiques anormaux

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

Effets indésirables observés en postcommercialisation

Les effets indésirables suivants ont été identifiés en postcommercialisation à l'emploi de la cétirizine : vision trouble, gonflement oculaire, sensation anormale, énurésie, anomalies de la fonction hépatique (hausse des transaminases, de la phosphatase alcaline, de l'alanine aminotransférase, de l'aspartate aminotransférase et de la 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.

À la suite de la mise en marché du produit, on a également rapporté les effets indésirables suivants qui, bien que rares, peuvent être graves : anémie hémolytique, thrombopénie, dyskinésie bucco-faciale, hypotension grave, anaphylaxie, hépatite, glomérulonéphrite,

accouchement d'un enfant mort-né, cholestase et pustulose exanthématique aiguë généralisée. De plus, on a signalé les effets indésirables suivants dans des cas isolés : convulsions, syncope, agressivité et hypersensibilité.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Les essais réalisés sur la prise concomitante d'alcool ou de diazépam avec chlorhydrate de cétirizine révèlent qu'à des doses thérapeutiques, chlorhydrate de cétirizine ne potentialise pas les altérations de la fonction cognitive et de la capacité motrice produites par ces deux substances.

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

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

Compte tenu : 1) de son élimination métabolique relativement faible, 2) de son absence d'effet sur les intervalles QT corrigés à une concentration plasmatique équivalant à 3 fois la concentration thérapeutique maximale et 3) de l'absence apparente d'interactions avec le kétoconazole et l'érythromycine, il est peu probable que le chlorhydrate de cétirizine ait des interactions d'importance clinique avec d'autres macrolides, comme la clarithromycine, ou d'autres antifongiques imidazolés, comme l'itraconazole, chez les patients dont les fonctions rénale et hépatique sont normales. Même si, à l'heure actuelle, on ne dispose pas de données sur ces autres agents, il n'y a pas de preuve épidémiologique (la base de données sur l'innocuité réunit 6490 patients ayant participé aux essais cliniques aux États-Unis et au Canada) d'interaction entre, d'une part, les macrolides ou les antifongiques imidazolés pris par voie orale et, d'autre part, la cétirizine ou l'hydroxyzine. Les données épidémiologiques ne montrent pas d'augmentation des effets indésirables, cardiaques ou autres, chez les patients traités par la cétirizine et recevant en concomitance des macrolides ou des antifongiques imidazolés.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

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

Posologie recommandée et ajustement posologique

Adultes et enfants de 12 ans et plus

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

La dose quotidienne maximale recommandée est de 20 mg.

Personnes âgées (65 ans et plus)

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

Insuffisance hépatique

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

Insuffisance rénale

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

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

Enfants (moins de 12 ans)

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

SURDOSAGE

On a signalé des cas de surdosage à l'emploi chlorhydrate de cétirizine. Les symptômes observés après un surdosage avec la cétirizine sont principalement associés aux effets sur le SNC ou aux symptômes qui pourraient suggérer un effet anticholinergique. Les effets indésirables signalés après l'ingestion d'une dose au moins 5 fois supérieure à la dose quotidienne recommandée sont : confusion, diarrhée, étourdissements, fatigue, 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, on recommande le lavage d'estomac au cours des premières heures. Il s'agit par la suite d'appliquer les mesures d'appoint habituelles et d'administrer un traitement symptomatique en tenant compte de toute médication concomitante. On ne connaît aucun antidote spécifique contre

le chlorhydrate de cétirizine. La dialyse ne permet pas d'éliminer efficacement le chlorhydrate de cétirizine; elle sera même totalement inefficace si un agent dialysable n'a pas été absorbé en même temps que le médicament. Chez les rongeurs, la dose létale minimale administrée par voie orale est au moins 590 fois plus élevée que la dose maximale étudiée en clinique.

Pour la prise en charge d'un surdosage soupçonné, communiquer avec le centre antipoison de votre région.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

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

Pharmacodynamie

L'effet antihistaminique du chlorhydrate de cétirizine est bien documenté dans divers modèles, tant chez l'animal que chez l'humain. Les expériences in vivo menées chez l'animal ont montré un effet anticholinergique et antisérotoninergique négligeable. Les études in vitro portant sur la fixation aux récepteurs n'ont pas permis de déceler d'affinité notable pour d'autres récepteurs que les récepteurs histaminiques. Les études par autoradiographie ont montré un faible degré de pénétration dans le cerveau. La cétirizine administrée par voie générale n'accapare pas de façon marquée les récepteurs H₁ cérébraux. Plusieurs études faisant appel à des tests objectifs et subjectifs chez des sujets volontaires en bonne santé ont démontré que le chlorhydrate de cétirizine, à des doses allant jusqu'à 10 mg, ne différait pas significativement du placebo pour ce qui est des paramètres suivants : altération du SNC, somnolence diurne, temps de réaction, vigilance, exécution des tâches, dépression objective du SNC et autres tests de la fonction cognitive.

Le chlorhydrate de cétirizine n'aggrave pas l'asthme et est efficace contre diverses affections où l'histamine entre en jeu. Chez les adultes, l'administration par voie orale de doses de 5 à 20 mg assure une bonne inhibition des papules et de l'érythème cutané provoqués par l'injection intradermique d'histamine. À la suite de la prise d'une seule dose, le médicament commence à agir au bout de 20 (50 % des sujets) à 60 (95 % des sujets) minutes et ses effets persistent pendant au moins 24 heures. Les effets de l'injection intradermique de divers autres médiateurs ou libérateurs de l'histamine de même que des composants de la réaction allergique inflammatoire à la sensibilisation par l'antigène cutané sont également inhibés.

Pharmacocinétique

Absorption : Chez l'adulte, le chlorhydrate de cétirizine est rapidement absorbé après l'administration par voie orale. Sa concentration plasmatique maximale après une dose de 10 mg, qui se situe à 300 ng/ml environ, est atteinte en l'espace de 1 heure environ. L'administration du

médicament avec des aliments n'en affecte pas la biodisponibilité, comme le montre l'aire sous la courbe (ASC), mais elle en retarde l'absorption d'environ 1 heure, la concentration maximale (C_{max}) étant de 23 % inférieure.

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

Distribution : Le taux de fixation aux protéines plasmatiques a été de 93 % aux concentrations utilisées durant les études cliniques. Le volume apparent de distribution corporelle est de 0,45 L/kg, ce qui laisse présumer qu'une large fraction du produit diffuse par la voie extravasculaire.

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

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

TABLEAU 2
COMPARAISON DES PARAMÈTRES PHARMACOCINÉTIQUES COURANTS DE LA CÉTIRIZINE CHEZ L'ADULTE

| Paramètre | Adultes Dose unique de 10 mg | Enfants de 6 à 12 ans Dose unique de 5 mg |
|-----------------------------------|---------------------------------|--|
| C _{max} (ng/ml) | 300 | 275 |
| T _{max} (h) | 1,1 | 1,1 |
| T _½ (h) | 8,0 | 5,6 |
| ASC (ng·h/ml) | 2871 | 2201 |
| Taux de récupération urinaire (%) | 60 | 40 à 50 |

Populations particulières et états pathologiques

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

CONSERVATION ET STABILITÉ

Mode de conservation recommandé : Conserver entre 15 et 30 °C. Protéger de l'humidité.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Les comprimés NAT-CETIRIZINE 20 mg sont des comprimés pelliculés rectangulaires de couleur blanche à blanc cassé, ovales, avec «C ligne de fracture 2» un côté et plaine de l'autre côté. Il contient 20 mg de chlorhydrate de cétirizine et Les ingrédients non médicinaux comprennent: la cellulose microcristalline, la crospovidone, la silice colloïdale anhydre, le stéarate de magnésium, hypromellose, dioxyde de titane et polyéthylèneglycol. Offert en flacons de plastique de 100 et 500 comprimés. Les comprimés à 20 mg ne peuvent être obtenus que sur ordonnance.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Dénomination commune : chlorhydrate de cétirizine (USP)
dichlorhydrate de cétirizine (Ph. Eur.)

Nom chimique : (R,S) acide [(chloro-4 phényl) phénylméthyl]-4
pipérazinil -1] -2 éthoxy]-2 acétique,
dichlorhydrate

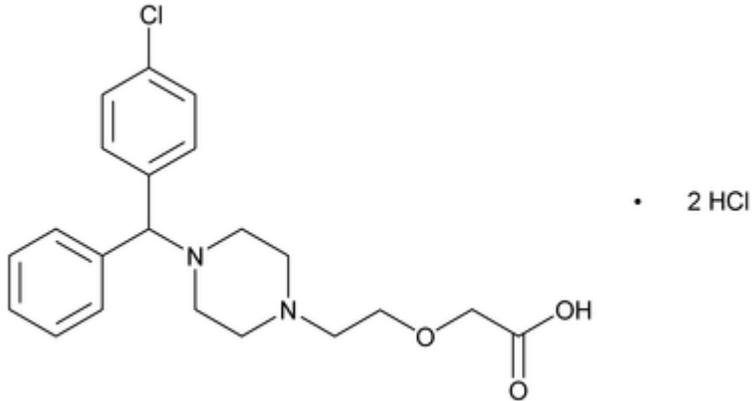
Formule moléculaire : $C_{21}H_{27}Cl_3N_2O_3$

Masse moléculaire : 461,8 g/mol

Propriétés physico-chimiques :

Le chlorhydrate de cétirizine est une poudre blanche ou presque blanchâtre. Il est entièrement soluble dans l'eau et presque insoluble dans le chlorure de méthylène et l'acétone.

Formule développée :



ÉTUDES CLINIQUES

Études comparatives de biodisponibilité

Étude de bioéquivalence de doses croisées randomisées, à deux traitements, à deux séquences, à deux périodes et à dose unique de 1 x 20 mg de NAT-CETIRIZINE (comprimés de chlorhydrate de cétirizine) 20 mg (Natco Pharma (Canada) Inc.) et de REACTINE® (cétirizine chlorhydrate) comprimés à 20 mg (McNeil Consumer Healthcare, division de Johnson & Johnson Inc.) a été administré à 18 sujets asiatiques de sexe masculin en bonne santé âgés de 24 à 39 ans dans des conditions de jeûne. Un résumé des données de biodisponibilité de 15 sujets qui ont terminé l'étude est présenté dans le tableau suivant.

TABLEAU RÉCAPITULATIF DES DONNÉES COMPARATIVES DE BIODISPONIBILITÉ

| CETIRIZINE (1 x 20 mg chlorhydrate de cétirizine) À partir des données mesurées | | | | |
|---|----------------------------|--------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------|
| Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% de CV) | | | | |
| Paramètre | Test ¹ | Référence ² | Rapport des moyennes géométriques % | Intervalle de confiance à 90 % |
| ASC _T (ng·h/mL) | 6954.3 7042.1 (15.5) | 6618.2993 6726.72 (17.5) | 105.1 | 101.4 – 108.9 |
| ASC _I (ng·h/mL) | 7225.0 7329.7 (16.7) | 6900.7 7035.1 (19.3) | 104.7 | 101.0-108.6 |
| C _{MAX} (ng·h/mL) | 792.5 800.6 (14.3) | 710.3 726.3 (18.3) | 111.6 | 105.2-118.4 |
| T _{MAX} [§] (h) | 0.67 (0.50-1.25) | 1.25 (0.50-2.50) | | |
| T _{1/2} [€] (h) | 9.30 (22.7) | 9.61 (26.0) | | |

¹NAT-CETIRIZINE (chlorhydrate de cétirizine) comprimés 20 mg par (Natco Pharma (Canada) Inc.)

²REACTINE (chlorhydrate de cétirizine) comprimés 20 mg (McNeil Consumer Healthcare, division de Johnson & Johnson Inc.) a été acheté au Canada.

[§]Exprimée uniquement en tant que valeur médiane (fourchette) seulement.

[€]Exprimée uniquement en tant que moyenne arithmétique (CV en %) seulement.

On a démontré l'efficacité du chlorhydrate de cétirizine pour soulager les symptômes qui accompagnent la rhinite allergique saisonnière, la rhinite allergique apériodique et l'urticaire idiopathique chronique au cours d'essais cliniques multicentriques à double insu, avec répartition aléatoire et contrôlés par placebo. Les essais cliniques n'ont démontré qu'un faible effet

anticholinergique. Rien ne permet de conclure à la possibilité d'une tolérance aux effets antihistaminiques ou antiallergiques du chlorhydrate de cétirizine, ni que son emploi puisse engendrer un abus ou une dépendance.

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

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

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

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

L'amélioration de la qualité de vie obtenue avec le chlorhydrate de cétirizine chez les patients souffrant de rhinite allergique a été démontrée dans plusieurs études (d'une durée de 2 à 6 semaines) publiées ayant utilisé des outils validés d'évaluation de la qualité de vie (voir Tableau 3). Une amélioration des dimensions suivantes de la qualité de vie a été observée : état physique, activités sociales et professionnelles, vitalité et fonctionnement social, problèmes pratiques, symptômes nasaux et oculaires, troubles du sommeil et troubles émotionnels.

TABLEAU 3
ÉTUDES CLINIQUES À DOUBLE INSU, EN GROUPES PARALLÈLES, CONTRÔLÉES
PAR PLACEBO, AVEC RÉPARTITION ALÉATOIRE DES SUJETS AYANT
DÉMONTRÉ UNE AMÉLIORATION DE CERTAINES DIMENSIONS DE LA QUALITÉ
DE VIE À L'EMPLOI DE CETIRIZINE HYDROCHLORIDE RÉGULIER À
10 mg (p.o.) (2 À 6 SEMAINES)

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

*SF-36 : *Medical Outcome Short-Form Health Survey* (Sondage sur la santé)

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

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

PHARMACOLOGIE ANIMALE

À l'issue de 14 études effectuées chez l'animal dans le but d'évaluer l'action antihistaminique du médicament in vivo, le chlorhydrate de cétirizine s'est avéré un inhibiteur puissant des récepteurs H₁. La spécificité du chlorhydrate de cétirizine pour les récepteurs H₁ a également été démontrée au cours d'études effectuées sur des organes isolés et d'autres études in vitro portant sur la fixation aux récepteurs. Le chlorhydrate de cétirizine s'est montré capable d'inhiber les réactions cutanées et bronchiques provoquées par l'histamine endogène et exogène.

Des études radiologiques menées chez le rat, à qui on a injecté du chlorhydrate de cétirizine marqué à l'aide d'un produit radioopaque, ont démontré une capacité de pénétration intracérébrale négligeable. Les études ex vivo effectuées chez la souris ont montré que le chlorhydrate de cétirizine administré par voie générale n'occupe qu'une fraction minime des récepteurs H₁ cérébraux. À l'issue de diverses études portant sur le comportement animal et d'autres études de neuropharmacologie menées chez la souris, le rat et le chien, le chlorhydrate de cétirizine n'a exercé aucun effet significatif sur le système nerveux central à des doses allant de 15 mg/kg à 46 mg/kg administrées par voie orale ou intrapéritonéale. Or, de telles doses sont de 30 à 1000 fois supérieures à la dose nécessaire pour exercer un effet antihistaminique lors des réactions cutanées.

PHARMACOLOGIE HUMAINE

Pharmacodynamie

Des études menées chez des volontaires en bonne santé montrent que des doses de 5 à 20 mg de chlorhydrate de cétirizine inhibent de façon marquée les papules et l'érythème cutané provoqués par l'injection intradermique d'histamine. Le début de l'effet coïncide avec la concentration plasmatique maximale et un effet significatif persiste pendant au moins 24 heures après une dose unique. Le chlorhydrate de cétirizine inhibe également l'effet de l'injection intradermique de divers autres médiateurs ou libérateurs de l'histamine, comme c'est le cas dans l'urticaire par hypersensibilité au froid.

Chez les sujets atteints d'asthme léger, le chlorhydrate de cétirizine, à raison de 5 à 20 mg, est très efficace pour inhiber la bronchoconstriction provoquée par l'inhalation d'histamine. Cette inhibition est pratiquement totale à la dose de 20 mg. On observe également une légère baisse du tonus bronchique au repos.

Des études menées chez des sujets en bonne santé où l'on a procédé à l'évaluation objective de la capacité psychomotrice ont montré que le chlorhydrate de cétirizine, à des doses allant jusqu'à 20 mg, n'entraîne pas d'altération significative des résultats de l'évaluation répétée du temps d'endormissement, une façon de déterminer la somnolence diurne, comparativement à un placebo. Par contre, 25 mg d'hydroxyzine ont entraîné une baisse statistiquement significative du temps d'endormissement. Selon l'épreuve par stimulation lumineuse

intermittente permettant d'évaluer la vigilance, chlorhydrate de cétirizine n'a entraîné aucune altération significative, alors que l'hydroxyzine a réduit la vigilance de façon significative. Au cours de cette étude, 10 et 20 mg de chlorhydrate de cétirizine et 25 mg d'hydroxyzine ont démontré un effet antihistaminique équivalent d'après le taux d'inhibition de la réaction cutanée à l'histamine.

Plusieurs études à multiples permutations, avec placebo et groupes témoins positifs, portant sur des sujets en bonne santé et utilisant des évaluations objectives et subjectives du SNC et de l'altération de la performance, ont indiqué que le chlorhydrate de cétirizine à 10 mg ne différait pas du placebo. Des groupes témoins positifs – sujets prenant des antihistaminiques sédatifs tels que la diphénhydramine, l'hydroxyzine, la triprolidine – ont été inclus dans ces essais pour vérifier que les tests étaient capables de discerner l'altération des facultés. Les tests objectifs ont été les suivants : Test des latences multiples d'endormissement (surveillance par électroencéphalogramme), fréquence critique de fusion (FCF), temps de réaction de choix, test de suivi continu, tests de mots, tests de conduite simulée, tests de chaîne de montage et tests de conduite réelle. Les tests subjectifs ont été les suivants : échelle visuelle analogue, échelle d'endormissement de Stanford – par le sujet – ainsi que des évaluations effectuées par les moniteurs de conduite.

Les nouveaux antihistaminiques ont été associés à des torsades de pointes et à un allongement de l'intervalle QT. Compte tenu de ces effets et de l'interaction métabolique ou pharmacocinétique des antihistaminiques avec l'érythromycine et le kétoconazole, on a entrepris trois études pour évaluer les effets de la cétirizine sur la pharmacocinétique et l'ECG, de même que ses interactions éventuelles avec le kétoconazole et l'érythromycine. Ces études montrent que la cétirizine administrée seule, ou en association avec l'érythromycine ou le kétoconazole, n'allonge pas l'intervalle QTc de façon notable. Par ailleurs, la cétirizine n'a pas modifié la pharmacocinétique de l'érythromycine ou du kétoconazole; inversement, ces deux composés n'ont pas eu d'incidence sur la pharmacocinétique de la cétirizine.

Protocole 90CK16-0497 : On n'a pas relevé de différence statistiquement significative entre les traitements en ce qui a trait à l'intervalle QTc moyen avant l'administration quotidienne du médicament. Ceci indique que la prise de plusieurs doses de cétirizine, aussi bien à la dose maximale étudiée en clinique (20 mg), qu'à une dose équivalant à trois fois celle-toxici (60 mg une fois par jour), n'a pas d'effet sur l'intervalle QTc comparativement au placebo. Par ailleurs, la cétirizine n'a pas eu d'effet statistiquement significatif sur l'intervalle QT (non corrigé), ni sur la fréquence cardiaque mesurée par l'intervalle RR. Ce résultat est compatible avec les jours d'administration, comme l'indique l'absence d'interaction statistiquement significative entre le traitement dans son ensemble et chaque jour d'administration pour chacun des trois paramètres. Ceci suggère que, pendant les sept premiers jours de traitement, la cétirizine est dépourvue d'effet précoce et passager, et également, d'effet cumulatif plus tardif. D'autre part, 1, 2, 4 et 6 heures après l'administration, les intervalles QTc, QT et RR n'ont pas présenté de différence significative par rapport aux chiffres préthérapeutiques. Ceci indique qu'une dose de cétirizine n'a pas d'effet marqué sur l'intervalle QT ni sur la fréquence cardiaque par rapport au placebo, quelle que soit l'heure après l'administration, pendant sept jours de traitement. La concentration plasmatique en fonction du temps est proportionnelle à la dose.

Quatre sujets (19,1 %) ayant reçu la dose de 20 mg de cétirizine et 6 sujets (28,6 %) ayant reçu celle de 60 mg ont présenté au moins un allongement de 10 % de l'intervalle QTc comparativement à 6 sujets du groupe témoin (28,6 %). Cette différence n'est pas statistiquement significative. Les allongements les plus marqués par rapport aux chiffres initiaux ont été de 15,6 % pour le placebo, de 19,0 % pour la dose de 20 mg de cétirizine et de 15,4 % pour celle de 60 mg.

Protocole 92KC16-0604 : Cette étude, effectuée chez des jeunes hommes en bonne santé, avait pour objectif de déterminer d'une part, si la cétirizine administrée en concomitance avec de l'érythromycine allongeait l'intervalle QT, et d'autre part, s'il y avait des interactions pharmacocinétiques entre la cétirizine et l'érythromycine. Il s'agissait d'un essai randomisé avec permutation en simple insu (seul le cardiologue n'était pas au courant des agents administrés), portant sur l'administration de plusieurs doses et comportant une étape sans traitement. Les deux protocoles thérapeutiques étudiés étaient les suivants :

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

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

Après 5 jours d'administration de cétirizine seule et d'érythromycine seule, la variation moyenne de l'intervalle QTc de Hodges par rapport aux chiffres initiaux était respectivement de -5,10 ms et de 3,01 ms. Après 10 jours supplémentaires d'administration du traitement d'association, la variation moyenne était de 3,71 ms dans le cas du traitement d'association suivant la cétirizine seule, et de -0,39 ms dans celui du traitement d'association suivant l'érythromycine seule. En se basant sur ces variations moyennes, on a pu estimer l'effet de l'interaction des médicaments à 0,03 ms, ce qui ne constitue pas une différence statistiquement significative par rapport à zéro. Ce résultat indique que tout effet éventuel sur l'intervalle QTc de Hodges attribuable à l'un ou l'autre des médicaments n'est pas modifié par la présence de l'autre agent, et que l'effet combiné des deux médicaments équivaut à la somme de leurs effets individuels. L'effet estimé de la cétirizine est de -5,08 ms, ce qui constitue une diminution statistiquement significative par rapport au chiffre initial. L'effet estimé de l'érythromycine est de 3,03 ms, ce qui ne constitue pas une différence statistiquement significative. Ces résultats indiquent qu'en moyenne, la cétirizine n'allonge pas l'intervalle QTc de Hodges, et puisque l'effet de l'administration concomitante équivaut à la somme de chaque effet individuel (estimé à -2,05), on peut affirmer qu'il n'y a pas d'allongement moyen significatif de l'intervalle lié au traitement d'association.

Durant le traitement par la cétirizine seule, aucun sujet n'a présenté d'allongement de 10 % de l'intervalle QTc de Hodges par rapport au chiffre initial. Par contre, 8 sujets ont connu au moins un allongement de 10 % ou plus : 2 sujets (13,3 %) pendant le traitement par l'érythromycine

seule, 2 sujets (14,3 %) durant le traitement d'association suivant la cétirizine, et 4 sujets (26,7 %) durant le traitement d'association suivant l'érythromycine. L'allongement maximal, tous sujets confondus, a atteint 17,8 % et s'est produit dans le groupe de traitement par l'érythromycine seule. On n'a pas observé d'interaction pharmacocinétique notable entre la cétirizine et l'érythromycine à la suite de leur administration concomitante pour la gamme thérapeutique et les protocoles étudiés.

Protocole 92CK16-0603 : Cette étude, effectuée chez des jeunes hommes en bonne santé, avait pour objectif de déterminer d'une part, si la cétirizine administrée en concomitance avec du kétoconazole, allongeait l'intervalle QT, et d'autre part, s'il y avait des interactions pharmacocinétiques entre la cétirizine et le kétoconazole. Il s'agissait d'un essai randomisé avec permutation en mode ouvert (seul le cardiologue n'était pas au courant des agents administrés) portant sur l'administration de plusieurs doses. Les deux protocoles thérapeutiques étudiés étaient les suivants :

| | | |
|----------------------------------|--|--|
| Protocole thérapeutique 1 | 1 ^{er} jour : | placebo 1 f.p.j. |
| | 2 ^e au 6 ^e jour : | 400 mg de kétoconazole 1 f.p.j. |
| | 7 ^e au 16 ^e jour : | 400 mg de kétoconazole 1 f.p.j. et 20 mg de cétirizine 1 f.p.j. |

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

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

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

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

D'après les résultats de l'étude 90CK16-0497, l'administration de plusieurs doses de 60 mg (3 fois

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

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

TOXICOLOGIE

Études sur la toxicité aiguë

1. Rongeurs

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

Chez les souris, les décès sont survenus au cours des 3 premiers jours après l'administration orale et en moins de 24 heures, dans la plupart des cas, après l'administration i.v. Le Tableau 4 résume les résultats obtenus à l'issue des études menées chez les rongeurs et portant sur la toxicité aiguë.

TABLEAU 4

| Espèces | Sexe | Dose maximale non mortelle (mg/kg) | | DL ₅₀ (limites de confiance de 95 %) (mg/kg) | | Rapport des DL ₅₀ |
|---------------|------|------------------------------------|------|---|---------------|------------------------------|
| | | V.O. | I.V. | V.O. | I.V. | V.O./I.V. |
| Rats (Wistar) | M | 237 | ND* | 703 (305-1175) | 66 (58-96) | 10,65 |
| | F | 237 | 42 | 865 (553-1353) | 70 (61-82) | 12,36 |
| Souris (NMRI) | M | 237 | 240 | 600 (375-1391) | 336 (301-476) | 1,79 |
| | F | 100 | 240 | 752 (432-5114) | 301 (264-66) | 2,5 |

* ND = Non déterminé.

2. Chiens

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

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

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

Études sur la toxicité chronique

1. Étude de 15 jours chez la souris

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

mâles et 1 femelle) à la dose de 160 mg/kg administrée par gavage.

2. Étude de 4 semaines chez la souris

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

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

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

3. Étude de 4 semaines sur la réversibilité de l'effet chez la souris

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

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

4. Étude de 15 jours chez le rat

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

5. Étude par gavage d'une durée de 1 mois chez le rat

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

6. Étude de 4 semaines chez le rat avec administration dans les aliments

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

7. Étude de 4 semaines sur la réversibilité de l'effet chez le rat

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

8. Étude par gavage d'une durée de 6 mois chez le rat

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

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

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

9. Étude de 1 mois chez le chien

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

10. Étude de 6 mois chez le chien

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

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

11. Étude de 2 semaines chez le singe

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

12. Étude de 4 semaines chez le singe

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

13. Étude d'une durée de 1 an chez le chien

Des chiens beagles (5 de chaque sexe par dose) ont reçu du chlorhydrate de cétirizine par voie orale (en capsules) à raison de 4, 15 et 60 mg/kg/jour pendant 52 semaines. Ils ont bien toléré le traitement et n'ont manifesté aucun signe d'intoxication important. On a observé une hausse de la fréquence des vomissements proportionnelle à la dose, allant jusqu'à 6,3 % à la dose de 60 mg/kg, moins d'une heure après l'administration, à toutes les doses. On n'a observé aucun autre signe clinique relié au traitement. À l'autopsie, on a évalué le degré d'activité des enzymes hépatiques qui métabolisent les médicaments chez chacun des chiens. Jusqu'à la dose de 60 mg/kg/jour, le chlorhydrate de cétirizine n'a eu aucun effet inducteur sur les enzymes microsomiques qui métabolisent les médicaments dans le foie ni modifié les teneurs en protéines microsomiques et l'activité du cytochrome P-450.

14. Étude d'une durée de 1 an chez le singe

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

Carcinogénicité

1. Étude de 2 ans chez la souris

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

2. Étude de 2 ans chez le rat

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

Tératologie et reproduction

1. Étude sur la fertilité et la reproduction chez la souris

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

2. Tératologie

a. Étude de tératologie chez la souris : On a administré du chlorhydrate de cétirizine par gavage à raison de 6, 24 et 96 mg/kg/jour à des groupes de 30 souris femelles de souche COBS CD-1 du 6e au 15e jour de la gestation, après des accouplements échelonnés, sans provoquer d'effet toxique pour l'embryon ou pour le fœtus, ni d'effet tératogène.

b. Étude de tératologie chez le rat : On a administré du chlorhydrate de cétirizine par gavage à raison de 8, 25, 75 et 225 mg/kg/jour à des rates Sprague Dawley qui venaient de s'accoupler (25

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

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

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

3. Étude sur le développement péri- et postnatal chez la souris

On a administré du chlorhydrate de cétirizine par gavage à des groupes de 32 souris femelles de souche COBS CD-1 après accouplements échelonnés, à raison de 0, 6, 24 et 96 mg/kg/jour, du 15e jour de la gestation jusqu'au moment où les animaux ont été sacrifiés, soit le 21e jour après la mise bas (au sevrage) ou encore, peu de temps après. Aux doses de 6 et 24 mg/kg/jour, soit 60 fois la DCMP, chlorhydrate de cétirizine administrée du 15e jour de la gestation jusqu'au sevrage des petits n'a entraîné aucun effet défavorable sur la période périnatale ni sur le développement de la progéniture. À la dose de 96 mg/kg, le chlorhydrate de cétirizine a entraîné certains effets chez la mère. On a décelé également une baisse du poids des nouveau-nés du 4e au 21e jour de l'allaitement.

Mutagénicité

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

Résumé sur la toxicologie

À l'issue des études portant sur la toxicité à moyen terme du médicament administré par voie

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

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

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

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

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

Le seul autre effet signalé pendant la gestation a été observé en laboratoire chez des guenons rhésus qui ont avorté après avoir reçu de 5 à 12 mg/kg d'hydroxyzine. Trois avortements et deux

naissances normales ont été observées à la suite de l'administration de 5 à 12 mg/kg durant l'organogénèse. On sait que cette espèce de singe est sujette aux avortements. L'absence de témoins comparatifs et l'étude de 5 animaux seulement interdit d'établir quelque lien de causalité que ce soit avec l'hydroxyzine.

RÉFÉRENCES

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

12. Noonan MJ, Raphael GD, et al: The health-related quality of life effects of once-daily cetirizine HCl in patients with seasonal allergic rhinitis: A randomized double-blind, placebo-controlled trial. *Clinical & Experimental Allergy* 2003; 33(3):351-358.
13. Panayotopoulos SM, Panayotopoulou ES. Efficacy of cetirizine in the treatment of seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *Ann Allergy* 1990; 65(2):146-8.
14. Seidel WF, Cohen S, Bliwise NG, Dement WC. Cetirizine effects on objective measures of daytime sleepiness and performance. *Ann Allergy* 1987; 59(6 Pt 2):58-62.
15. Snyder SH, Snowman AM. Receptor effects of cetirizine. *Ann Allergy* 1987; 59(6 Pt 2):4-8.
16. Wang DY, Hanotte F, De Vos C, Clement P. Effect of cetirizine, levocetirizine, and dextrocetirizine on histamine-induced nasal response in healthy adult volunteers. *Allergy* 2001; 56: 339-343.
17. Wood SG, John BA, Chasseaud LF, Yeh J, Chung M. The metabolism and pharmacokinetics of ¹⁴C- cetirizine in humans. *Ann Allergy* 1987; 59(6 Pt 2):31-4.
18. Monographie de produit pour REACTINE® 20 mg, Date de révision: 6 avril 2020, numéro de contrôle: 235677, McNeil Consumer Healthcare, division of Johnson & Johnson Inc., Markham, Canada.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX CONSOMMATEURS

Pr NAT-CETIRIZINE

(comprimés de chlorhydrate de cétirizine Norme Natco)

Ce feuillet destiné aux consommateurs est la troisième et dernière partie de la monographie publiée lorsque la vente des comprimés NAT-CETIRIZINE a été approuvée au Canada. Il ne contient qu'un résumé et ne vous offre pas tous les renseignements au sujet des comprimés NAT-CETIRIZINE. Pour toute question au sujet de ce médicament, veuillez contacter votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

À quoi sert ce médicament :

Les comprimés NAT-CETIRIZINE à 20 mg (chlorhydrate de cétirizine) sont indiqués chez les adultes et les enfants de 12 ans et plus pour le soulagement rapide et pendant 24 heures des symptômes nasaux et non nasaux causés par les allergies saisonnières (rhume des foins : arbres, plantes herbacées, pollen et herbe à poux) et les allergies annuelles (poussière, phanères d'animaux et moisissure), y compris : éternuements, rhinorrhée, écoulement post-nasal, congestion/obstruction nasale, picotements oculaires, larmoiement, démangeaison au nez/à la gorge, et démangeaison et urticaire dues aux réactions allergiques cutanées.

Effets de ce médicament :

Les symptômes d'allergies sont tout simplement la réaction exagérée du corps qui tente de se protéger des allergènes comme la poussière, l'herbe à poux, le pollen des arbres et des graminées, les phanères d'animaux ou encore la moisissure. Lorsque le corps est exposé à ces allergènes, il produit une substance appelée histamine qui va se fixer à des récepteurs spécifiques dans la peau et d'autres tissus du corps. Ce phénomène provoque les picotements oculaires, le larmoiement, les éternuements et l'écoulement nasal. Les comprimés NAT-CETIRIZINE contribuent à soulager les symptômes d'allergies en bloquant les récepteurs histaminiques avant que l'histamine s'y fixe, prévenant ou réduisant ainsi bon nombre des symptômes de réaction allergique. Les comprimés NAT-CETIRIZINE possèdent aussi des propriétés anti-inflammatoires qui aident à réduire l'inflammation et les symptômes connexes, y compris la rougeur et l'urticaire (éruptions accompagnées de démangeaisons et d'irritation).

Contre-indications :

Ne pas prendre les comprimés NAT-CETIRIZINE si vous :

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

Ingrédient médicamenteux :

Chlorhydrate de cétirizine

Ingrédients non médicinaux :

Cellulose microcristalline, crospovidone, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium, hypromellose, dioxyde de titane et polyéthylène glycol.

Présentation :

NAT-CETIRIZINE est disponible en flacons en plastique de 100 et 500 comprimés.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

AVANT de prendre les comprimés NAT-CETIRIZINE à 20 mg, veuillez consulter 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: NAT-CETIRIZINE peuvent causer de la somnolence. En présence de somnolence, ne pas conduire ni prendre les commandes de machines.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

La substance et les médicaments suivants peuvent interagir avec les comprimés NAT-CETIRIZINE à 20 mg :

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

MODE D'EMPLOI DE CE MÉDICAMENT

NAT-CETIRIZINE à 20 mg peuvent être pris avec ou sans aliments.

Dose habituelle :

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

Les personnes suivantes ne doivent pas prendre les comprimés NAT-CETIRIZINE à 20 mg:

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

Surdosage :

Les symptômes de surdosage incluent : confusion, diarrhée, étourdissements, somnolence, mal de tête, fatigue, sensation d'inconfort, pupille dilatée, démangeaisons, agitation, sédation, diminution du niveau de conscience, battements de cœur rapides, hypertension, tremblements et incapacité à uriner. De

l'hyperactivité et une léthargie sévère ont été observées chez les enfants.

Dose oubliée :

Si vous oubliez de prendre une dose prévue, ne vous en faites pas; prenez-la lorsque vous vous en rendez compte. Ne 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

| EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE | | | |
|--|---|--------------|---|
| 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 | |
| TRÈS RARE : | | | |
| Agitation, agressivité | | ✓ | |
| Réaction allergique : éruption cutanée, urticaire, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer | | | ✓ |
| Difficulté à uriner | | ✓ | |
| Hallucinations : voir ou entendre des choses qui ne sont pas réelles | | | ✓ |
| Troubles hépatiques : jaunissement de la peau ou des yeux | | ✓ | |
| Troubles de mémoire, perte de mémoire partielle ou totale | | ✓ | |

| EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE | | | |
|--|---|--------------|---|
| 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 | |
| Nouvelle éruption cutanée ou démangeaisons après l'arrêt du médicament | | ✓ | |
| Agitation accompagnée d'augmentation des mouvements | | ✓ | |
| Réaction cutanée grave : éruption cutanée avec petits boutons rouges et rougeur dans les plis cutanés, et sur le tronc et les bras, accompagnée ou non de fièvre | | | ✓ |

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. Si des effets indésirables inattendus surviennent pendant l'emploi de NAT-CETIRIZINE, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

CONSERVATION

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

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

DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé :

- En visitant la page Web sur la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour des renseignements sur les façons de déclarer en ligne, par la poste ou par télécopieur; ou

- En composant le numéro sans frais 1 866 234-2345.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

RENSEIGNEMENTS SUPPLÉMENTAIRES

Pour de plus amples renseignements sur le NAT-CETIRIZINE, vous pouvez :

- consultez avec votre professionnel de la santé;
- consultez la monographie complète, qui inclut les renseignements destinés aux patients, rédigée pour les professionnels de la santé, sur le site Web de Santé Canada (<https://produits-sante.canada.ca/dpd-bdpp/index-fra.jsp>) ou le site Web du fabricant www.natcopharma.ca, ou en composant le 1-800-296-9329.

Le présent feuillet a été rédigé par :
Natco Pharma (Canada) Inc.
2000 Argentia Road, Plaza 1, Suite
200 Mississauga, Ontario
L5N 1P7, Canada

Dernière révision: 03 mars, 2021