

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

REACTINE® COMPLET

Chlorhydrate de cétirizine et chlorhydrate de pseudoéphédrine en comprimés à libération prolongée

Chlorhydrate de cétirizine à 5 mg et chlorhydrate de pseudoéphédrine à 120 mg en comprimés à libération prolongée, voie orale

Norme de McNeil

Inhibiteur des récepteurs H₁ de l'histamine/amine sympathomimétique

Soins-santé grand public McNeil
division de Johnson & Johnson Inc.
88 McNabb Street
Markham, Canada
L3R 5L2

Date d'approbation initiale :
30 SEPTEMBRE 2002

Date de révision :
15 décembre 2023

Numéro de contrôle de la présentation : 275440

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

Section 7 : Mises en garde et précautions

05/2019

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées.....	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	4
4.1 Considérations posologiques.....	4
4.2 Dose recommandée et modification posologique.....	5
4.4 Administration.....	5
4.5 Dose oubliée.....	5
5 SURDOSAGE	5
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	6
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	6
7.1 Populations particulières.....	7
7.1.1 Femmes enceintes.....	7
7.1.2 Allaitement.....	7
7.1.3 Enfants.....	7
7.1.4 Personnes âgées	7
8 EFFETS INDÉSIRABLES	8
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	8
8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques	9
8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques	10
8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives.....	11

8.5	Effets indésirables observés après la mise en marché.....	11
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	12
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses.....	12
9.3	Interactions médicament-comportement	12
9.4	Interactions médicament-médicament	12
9.5	Interactions médicament-aliment	13
9.6	Interactions médicament-plante médicinale.....	13
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire	13
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	13
10.1	Mode d'action	13
10.2	Pharmacodynamie.....	13
10.3	Pharmacocinétique.....	19
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	20
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	21
	PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES.....	22
13	INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES	22
14	ESSAIS CLINIQUES	23
14.1	Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude.....	23
15	MICROBIOLOGIE	23
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	24
	RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT.....	34

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

Adultes et enfants de 12 ans et plus : REACTINE® COMPLET (chlorhydrate de cétirizine et chlorhydrate de pseudoéphédrine en comprimés à libération prolongée) est indiqué :

- pour le soulagement des symptômes associés à la rhinite allergique saisonnière et apériodique. Les symptômes traités efficacement incluent : éternuements, rhinorrhée, écoulement post-nasal, larmolement, rougeur des yeux et congestion nasale.

1.1 Enfants

Enfants (moins de 12 ans) : Selon les données soumises à Santé Canada et examinées par ce ministère, l'efficacité et l'innocuité des comprimés à libération prolongée REACTINE® COMPLET n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 12 ans. Par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour ce groupe d'âge. Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS pour de plus amples renseignements sur les enfants et les adolescents.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (plus de 65 ans) : Les données probantes issues des études cliniques et de l'expérience semblent indiquer que l'utilisation du produit chez les patients âgés est associée à des différences d'innocuité ou d'efficacité. On trouve une brève discussion sur ce sujet dans les sections appropriées (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

2 CONTRE-INDICATIONS

REACTINE® COMPLET (chlorhydrate de cétirizine et chlorhydrate de pseudoéphédrine en comprimés à libération prolongée) est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité connue à la cétirizine, à sa molécule-mère, l'hydroxyzine, aux dérivés de la pipérazine, et chez ceux qui présentent une hypersensibilité ou une idiosyncrasie au chlorhydrate de pseudoéphédrine, aux agents adrénergiques, à d'autres médicaments ayant une structure chimique semblable, ou à tout ingrédient de la préparation ou à l'un des composants de son contenant. Parmi les manifestations d'idiosyncrasie envers les agents adrénergiques, on compte notamment : insomnie, étourdissements, faiblesse, tremblement et arythmie. Pour obtenir une liste complète, consulter la section FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE.

En raison du chlorhydrate de pseudoéphédrine qui entre dans sa composition, REACTINE® COMPLET est contre-indiqué chez les patients présentant un glaucome à angle fermé ou une rétention urinaire ainsi que chez les patients prenant des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) ou dans les 14 jours suivant l'arrêt de ce traitement. Il est également contre-indiqué chez les patients atteints d'hypertension grave ou de coronaropathie grave, ainsi que chez les patients présentant une hyperthyroïdie.

On doit éviter l'emploi de l'association cétirizine/pseudoéphédrine chez les enfants de moins de 12 ans.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

Ne pas dépasser la dose recommandée. Usage prolongé sur l'avis d'un médecin seulement.

4.2 Dose recommandée et modification posologique

REACTINE® COMPLET peut être pris avec ou sans aliments. Les comprimés doivent être avalés avec un liquide et ne doivent pas être divisés, croqués ou écrasés.

Adultes et enfants de 12 ans et plus : La dose recommandée de REACTINE® COMPLET (chlorhydrate de cétirizine/chlorhydrate de pseudoéphédrine) est de 1 comprimé toutes les 12 heures.

Adultes de 65 ans et plus : Chez les patients qui présentent une dysfonction rénale et/ou hépatique modérée, on recommande une dose de 1 comprimé une fois par jour.

4.4 Administration

Voir la section 4.2, Dose recommandée et modification posologique.

4.5 Dose oubliée

Si vous oubliez de prendre une dose de ce médicament, vous n'avez pas à la rattraper. Laissez tomber la dose oubliée et prenez la prochaine dose prévue. Ne prenez pas deux doses à la fois et ne dépassez pas la dose quotidienne maximale.

5 SURDOSAGE

Un surdosage aigu avec l'association cétirizine/pseudoéphédrine peut causer les manifestations suivantes : tachycardie, arythmie, hypertension, signes de dépression du SNC (sédation, apnée, perte de conscience, cyanose et collapsus cardiovasculaire) ou de stimulation du SNC (insomnie, hallucinations, tremblements et convulsions), pouvant mettre la vie en danger. Le traitement, effectué de préférence en milieu hospitalier, doit être symptomatique et comporter des mesures de soutien, en tenant compte de tout autre médicament ingéré en concomitance. Si le patient ne vomit pas spontanément, on doit induire les vomissements. En outre, un lavage gastrique est recommandé.

On ne connaît aucun antidote. On ne doit pas utiliser d'amines sympathomimétiques. L'hypertension peut être maîtrisée au moyen d'alphabloquants et la tachycardie, de bêtabloquants. Les convulsions peuvent être traitées en administrant du diazépam par voie intraveineuse (ou, pour les enfants, par voie rectale).

La cétirizine et la pseudoéphédrine sont peu éliminées par l'hémodialyse.

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

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 1 – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimé en vente libre contenant 5 mg de chlorhydrate de cétirizine dans une couche à libération immédiate et 120 mg de chlorhydrate de pseudoéphédrine dans une couche à libération prolongée	cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, dioxyde de titane hypromellose, lactose, polyéthylène glycol, silice, stéarate de magnésium

Description

REACTINE® COMPLET (chlorhydrate de cétirizine et chlorhydrate de pseudoéphédrine en comprimés à libération prolongée) contient 5 mg de chlorhydrate de cétirizine à libération immédiate et 120 mg de chlorhydrate de pseudoéphédrine à libération prolongée en comprimés bicouches. Les comprimés contiennent aussi les ingrédients inactifs suivants : cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, dioxyde de titane, hypromellose, lactose, polyéthylène glycol, silice, stéarate de magnésium.

Les comprimés REACTINE® COMPLET sont présentés sous forme de comprimés blancs, ronds et biconvexes contenant 5 mg de chlorhydrate de cétirizine dans une couche à libération immédiate et 120 mg de chlorhydrate de pseudoéphédrine dans une couche à libération prolongée. L'inscription « REACTINE + » est gravée en creux sur une face.

Plaquettes alvéolées en film de PVC et en aluminium de 10 et 30 comprimés.

7 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 et de pseudoéphédrine. Cette éruption pustuleuse aiguë, dont l'apparition est précoce ou tardive, peut être accompagnée de fièvre. De nombreuses petites pustules, le plus souvent non folliculaires, apparaissant sur un érythème œdémateux généralisé, surtout localisé sur les plis cutanés, le tronc et les extrémités supérieures. Les patients doivent être surveillés étroitement.

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

On doit utiliser les sympathomimétiques avec prudence dans les cas suivants : ulcère gastro-duodéal sténosant, obstruction pyloroduodénale, hypertrophie de la prostate, obstruction du col de la vessie,

maladie cardiovasculaire, arythmie, tachycardie, hypertension, hyperthyroïdie, élévation de la pression intraoculaire, insuffisance rénale ou hépatique ou diabète. Les sympathomimétiques doivent être utilisés avec prudence chez les patients prenant des décongestionnants, des anorexigènes, des psychostimulants (p. ex., amphétamines), des antidépresseurs tricycliques et de la digitaline. Les sympathomimétiques peuvent entraîner la stimulation du système nerveux central (SNC) et des convulsions ou un collapsus cardiovasculaire accompagné d'hypotension.

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. 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.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Faire preuve de prudence lors de la conduite d'un véhicule motorisé ou lors de l'opération d'une machine dangereuse.

7.1 Populations particulières

7.1.1 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 REACTINE® COMPLET (chlorhydrate de cétirizine/chlorhydrate de pseudoéphédrine), à moins d'avis contraire du médecin.

7.1.2 Allaitement

Femmes qui allaitent : On a rapporté que la cétirizine est excrétée dans le lait maternel humain. Pour ce qui est du chlorhydrate de pseudoéphédrine administré seul, il a été signalé qu'environ 0,5 % de la dose est excrétée dans le lait maternel humain. Comme la cétirizine et la pseudoéphédrine sont excrétées dans le lait, l'emploi de REACTINE® COMPLET chez les femmes qui allaitent n'est pas recommandé.

7.1.3 Enfants

REACTINE® COMPLET contient une dose fixe de chlorhydrate de pseudoéphédrine (120 mg) dans une préparation à libération prolongée. Cette dose de chlorhydrate de pseudoéphédrine n'est pas recommandée chez les enfants de moins de 12 ans. L'innocuité et l'efficacité de REACTINE® COMPLET chez les enfants de moins de 12 ans n'ont pas été établies.

7.1.4 Personnes âgées

Chez les patients âgés, les sympathomimétiques sont davantage susceptibles d'entraîner des effets indésirables comme la confusion, les hallucinations, les convulsions et/ou une dépression du SNC.

Le chlorhydrate de cétirizine a été bien toléré par des patients âgés de 65 ans et plus. 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 (un comprimé REACTINE® COMPLET) (voir Pharmacocinétique humaine).

La pseudoéphédrine est partiellement métabolisée (moins de 1 %) dans le foie par N-déméthylation en un métabolite inactif. Le médicament et son métabolite sont éliminés dans l'urine; de 55 à 96 % de la dose est excrétée sous forme inchangée. Par conséquent, la pseudoéphédrine pourrait s'accumuler chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

On a observé quelques cas d'anomalies des résultats des tests de la fonction hépatique (hausse du taux des transaminases) au cours du traitement avec 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 ce médicament aux personnes souffrant d'une maladie hépatique. Chez les patients qui présentent une dysfonction hépatique modérée, on recommande d'amorcer le traitement avec 5 mg par jour.

On ignore l'effet de la dysfonction hépatique sur les propriétés pharmacocinétiques du chlorhydrate de pseudoéphédrine.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Dans des essais cliniques contrôlés, les effets indésirables signalés chez plus de 1 % des patients recevant l'association cétirizine/pseudoéphédrine ne différaient pas de ceux rapportés pour la cétirizine ou la pseudoéphédrine en monothérapie. Ils incluaient : sécheresse buccale, céphalée, insomnie, somnolence, asthénie, tachycardie, nervosité, étourdissements, vertige et nausées. Les agents sympathomimétiques ont également été associés à certaines réactions indésirables, notamment : peur, anxiété, tension, agitation, tremblements, faiblesse, pâleur, difficultés respiratoires, dysurie, hallucinations, convulsions, dépression du SNC, arythmie et collapsus cardiovasculaire accompagné d'hypotension.

Des réactions d'hypersensibilité, y compris des réactions cutanées et de l'œdème de Quincke, peuvent se produire.

Chlorhydrate de cétirizine : 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 la céphalée 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 s'est révélée proportionnelle à la dose et le plus souvent légère ou modérée. Le profil des effets indésirables observés chez les enfants révèle une fréquence moindre de somnolence.

La fréquence de la somnolence signalée au cours d'essais contrôlés par placebo qui visaient à évaluer l'efficacité de la cétirizine ne doit pas être interprétée de manière erronée, car ces essais n'ont pas été conçus pour évaluer la somnolence ou l'absence de somnolence, et n'avaient pas la puissance

nécessaire pour le faire. Plusieurs études contrôlées par placebo incluant des tests objectifs et subjectifs chez des volontaires en bonne santé ont démontré que le chlorhydrate de cétirizine, à des doses allant jusqu'à 10 mg, ne présentait pas de différences significatives par rapport au placebo pour ce qui est de l'altération du SNC et de l'exécution des tâches.

La plupart des effets indésirables signalés durant le traitement par le chlorhydrate de cétirizine ont été d'intensité faible ou modérée. On n'a pas observé de différence statistiquement significative entre le 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.

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

Le Tableau 2 présente les effets indésirables qui ont été observés à une fréquence supérieure à 1/50 (2 %) au cours des essais cliniques.

Tableau 2

EFFETS INDÉSIRABLES OBSERVÉS À UNE FRÉQUENCE ÉGALE OU SUPÉRIEURE À 2 % DANS LES ESSAIS SUR REACTINE® (DOSE MAXIMALE DE 10 mg) CONTRÔLÉS PAR PLACEBO (incidence en pourcentage)

Effet indésirable	Cétirizine HCl (n = 3260)	Placebo (n = 3061)	Différence en pourcentage
Céphalée	7,42	8,07	(0,65)*
Sécheresse buccale	2,09	0,82	1,27
Somnolence	9,63	5,00	4,63

()* = Fréquence supérieure dans le groupe placebo.

On a observé les effets suivants dans de rares cas (fréquence égale ou inférieure à 2 %) lors d'essais cliniques réalisés à l'échelle internationale sur le 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 le chlorhydrate de cétirizine.

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, fasciculatons, 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 des voies urinaires, cystite, dysurie, hématurie, urine anormale

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

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

Troubles de l'appareil musculosquelettique : myalgie, arthralgie, affections osseuses, arthrose, troubles tendineux, arthrite, faiblesse musculaire

Troubles psychiatriques : dépression, instabilité émotive, 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 :  pistaxis, 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, 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 maculopapuleuse, séborrhée, purpura

Organes des sens : dysgueusie, agueusie, parosmie

Troubles oculaires : anomalie oculaire, anomalie de la vision, douleur oculaire, conjonctivite, x roptalmie, 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

8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques

(< 1 %)

Chlorhydrate de cétirizine : On a observé un gain pondéral chez 0,4 % des patients traités par la cétirizine au cours des essais contrôlés par placebo.   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.

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.

Dans un essai contrôlé par placebo d'une durée de 6 semaines, réalisé auprès de 186 patients souffrant de rhinite allergique et d'asthme léger ou modéré, une dose de 10 mg de chlorhydrate de cétirizine 1 f.p.j. a atténué les symptômes de rhinite sans modifier la fonction respiratoire. Cette étude corrobore l'innocuité du chlorhydrate de cétirizine chez les patients atteints d'asthme léger à modéré qui souffrent de rhinite allergique.

8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives

Conclusions de l'essai clinique

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 d'ictère, d'hépatite ou d'autres observations cliniques.

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Les effets indésirables suivants ont été identifiés en postcommercialisation : humeur euphorique, douleur oculaire, photophobie, toux, dyspnée, malaises abdominaux, diarrhée, anomalies de la fonction hépatique (hausse des transaminases, de la phosphatase alcaline, de la gamma-GT et de la bilirubine), œdème de Quincke, prurit, éruption cutanée, urticaire, dysurie, rétention urinaire, dysfonction érectile, vision trouble, gonflement oculaire, sensation anormale, hyperactivité psychomotrice (chez les enfants et les adolescents), énurésie, agitation, accident vasculaire cérébral, paresthésie, tremblements, infarctus du myocarde, colite ischémique, pustulose exanthémique aiguë généralisée, dermatite médicamenteuse fixe, dysgueusie, dyskinésie, dystonie, troubles de la mémoire, arthralgie, prurit au sevrage et gain pondéral.

Chlorhydrate de cétirizine : 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 buccofaciale, hypotension grave, anaphylaxie, hépatite [y compris lésion hépatique d'origine médicamenteuse et d'autres types d'hépatite non infectieuse], glomérulonéphrite, accouchement d'un enfant mort-né et cholostase. De plus, on a signalé les effets indésirables suivants dans des cas isolés : convulsions, syncope, agressivité et hypersensibilité.

Chlorhydrate de pseudoéphédrine : Le chlorhydrate de pseudoéphédrine peut entraîner une légère stimulation du SNC chez les patients hypertendus. Comme c'est le cas pour d'autres amines sympathomimétiques, les manifestations suivantes peuvent également survenir : stimulation du SNC, faiblesse musculaire, oppression thoracique et syncope. En outre, de la nervosité, de l'excitabilité, de l'agitation, des étourdissements, de la faiblesse ou de l'insomnie peuvent survenir. On a signalé les effets suivants : céphalées, nausées, étourdissements, tachycardie, palpitations, activité pressive et arythmie cardiaque. Les agents sympathomimétiques ont également été associés avec certaines réactions indésirables, notamment : peur, anxiété, confusion, tension, tremblements, syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible, syndrome de vasoconstriction cérébrale réversible, hallucinations, convulsions, sécheresse buccale, difficulté à uriner, vomissements, pâleur, difficultés respiratoires, dysurie, érythème pigmenté fixe et collapsus cardiovasculaire.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Les essais réalisés sur la prise concomitante d'alcool ou de diazépam avec le chlorhydrate de cétirizine révèlent qu'à des doses thérapeutiques, le 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.

9.3 Interactions médicament-comportement

Aucune interaction avec le mode de vie n'a été établie.

9.4 Interactions médicament-médicament

Chlorhydrate de cétirizine : 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.

Compte tenu : a) de son élimination métabolique relativement faible, b) de son absence d'effet sur les intervalles QT corrigés à une concentration plasmatique équivalant à 3 fois la concentration thérapeutique maximale et c) 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.

Chlorhydrate de pseudoéphédrine : Les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) potentialisent les effets des agents sympathomimétiques comme le chlorhydrate de pseudoéphédrine. Lorsque des sympathomimétiques sont administrés à des patients qui prennent des IMAO, des crises hypertensives peuvent survenir. On doit donc éviter d'administrer du chlorhydrate de pseudoéphédrine aux patients prenant des médicaments exerçant un effet inhibiteur sur la monoamine oxydase (MAO). Le chlorhydrate de pseudoéphédrine peut diminuer les effets antihypertenseurs des agents suivants : méthyl dopa, mécamylamine, guanéthidine, réserpine et alcaloïdes du vétrate. Il peut également se produire une interaction entre les bêtabloquants et les sympathomimétiques. Une activité accrue du foyer ectopique peut se produire lorsque le chlorhydrate de pseudoéphédrine est administré en concomitance avec la digitaline. Par conséquent, on doit éviter d'administrer REACTINE® COMPLET à

des patients traités par la digitaline. On sait que la furazolidone, un agent antibactérien, entraîne une inhibition de la MAO dépendante de la dose. Bien qu'il n'existe aucun rapport de crise hypertensive causée par l'administration concomitante de chlorhydrate de pseudoéphédrine et de furazolidone, ces deux agents ne doivent pas être pris en association. Il faut user de prudence lorsque REACTINE® COMPLET est administré en concomitance avec d'autres amines sympathomimétiques, étant donné que leurs effets combinés sur le système cardiovasculaire peuvent nuire au patient (voir CONTRE-INDICATIONS). Les antiacides accroissent le taux d'absorption de la pseudoéphédrine, alors que le kaolin le diminue.

9.5 Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

Aucune interaction avec les épreuves de laboratoire n'a été établie.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 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 du chlorhydrate de cétirizine que l'on a observée dans les modèles pharmacologiques, ainsi que ses propriétés pharmacocinétiques particulières chez l'humain.

10.2 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.

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. En revanche, 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, le 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 REACTINE® (chlorhydrate de cétirizine) à 10 mg ne différait pas du placebo. Des groupes témoins positifs – sujets prenant des antihistaminiques sédatifs tels que la diphenhydramine, 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-ci (60 mg une fois par jour), n'a pas d'effet sur l'intervalle QT_c 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 QT_c, 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 QT_c 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 QT_c 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 QT_c 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 QT_c 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 QT_c de Hodges par rapport au chiffre initial. En revanche, 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 QT_c 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 QT_c 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 QT_c de Hodges à 16,48 ms.

Aucun sujet n'a eu d'allongement de l'intervalle QT_c 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 QT_c , 3 sujets ont eu au total 12 épisodes de $QT_c > 440$ 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 $QT_c > 440$ 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 QT_c . La cétirizine n'a pas allongé l'intervalle QT_c moyen, pas plus qu'elle n'a augmenté le nombre de patients qui ont eu un allongement de l'intervalle QT_c 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 QT_c 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 QT_c . 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 QT_c . 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 QT_c 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 QT_c 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 QT_c 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 QT_c 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 QT_c , comme le déconditionnement pendant le confinement, qui est essentiellement un effet du temps.

On a mené un essai multicentrique contrôlé par placebo, en mode parallèle et à double insu, d'une durée de 4 semaines, auprès de 205 enfants âgés de 6 à 11 ans souffrant de rhinite allergique saisonnière. L'agent comparé au placebo ($n = 70$) était la cétirizine, administrée à la dose de 5 mg ($n = 66$) ou de 10 mg ($n = 69$). L'analyse, qui a porté sur les ECG de 202 patients, consistait à relever les changements moyens survenus entre l'ECG préthérapeutique et le dernier ECG ou celui pratiqué entre les 11^e et 17^e jours suivant le début de l'étude. La cétirizine n'a pas allongé l'intervalle QT_c moyen de façon statistiquement significative par rapport au placebo. Aucun des 202 patients n'a présenté d'allongement de l'intervalle QT_c égal ou supérieur à 20 % après la prise du médicament. Par ailleurs, on a rapporté un nombre comparable de patients avec un allongement de l'intervalle QT_c de 10 à 20 % dans les groupes de traitement.

Le chlorhydrate de pseudoéphédrine, une amine sympathomimétique active par voie orale, est reconnu comme un agent efficace pour soulager la congestion nasale due à la rhinite allergique. La pseudoéphédrine agit directement sur les récepteurs α -adrénergiques dans la muqueuse des voies

respiratoires, produisant une vasoconstriction qui entraîne le rétrécissement des muqueuses nasales enflées, la réduction de l'hyperémie tissulaire, de l'œdème et de la congestion nasale, et l'augmentation de la perméabilité des voies respiratoires nasales. Elle accroît le drainage des sécrétions sinusales et peut dégager la trompe d'Eustache obstruée. La pseudoéphédrine produit des effets périphériques semblables à ceux de l'éphédrine et peut provoquer des effets indésirables excitateurs.

On a mené trois études comparatives, contrôlées, à double insu et à répartition aléatoire, où les sujets ont reçu de la cétirizine à 5 mg en association à de la pseudoéphédrine à libération prolongée à 120 mg pour le traitement de la rhinite allergique.

Dans la première étude (Bertrand et coll., 1996), un total de 210 patients présentant une rhinite allergique apériodique, soit 97 hommes et 113 femmes âgés de 12 à 65 ans, provenant de 8 centres, ont été répartis de façon aléatoire pour recevoir l'un des trois traitements suivants : comprimés de cétirizine à 5 mg, capsules de pseudoéphédrine à libération prolongée à 120 mg, ou comprimés de cétirizine à 5 mg et capsules de pseudoéphédrine à libération prolongée à 120 mg en association. La technique à double placebo a été utilisée pour garantir l'insu. Le diagnostic de rhinite allergique apériodique était fondé sur la prise d'antécédents fiables, la présence de symptômes depuis au moins 1 an et des résultats positifs aux tests d'allergie.

Dans la deuxième étude (Grosclaude et coll., 1997), un total de 687 patients âgés de 9 à 66 ans, présentant une rhinite allergique associée au pollen, ont été répartis de façon aléatoire sur la base d'une méthodologie multicentrique, à double insu et avec groupes parallèles, pour recevoir : 5 mg de cétirizine seule, 120 mg de pseudoéphédrine à libération prolongée seule, ainsi que les mêmes doses de ces deux agents en association. L'étude a été effectuée entre mars et septembre, lorsque la densité pollinique était élevée.

Dans la troisième étude (Horak et coll., 1998), un total de 24 patients, 10 hommes et 14 femmes, âgés de 18 à 32 ans et présentant des antécédents de rhinite allergique apériodique attribuable à une allergie aux acariens depuis 10 ans en moyenne, ont été répartis de façon aléatoire pour recevoir un traitement biquotidien par : une préparation de cétirizine à 5 mg et de pseudoéphédrine à libération prolongée à 120 mg (cétirizine/pseudoéphédrine) ou un placebo apparié pendant 1 semaine, suivi d'une période sans médicament d'au moins 2 semaines avant le passage à l'autre traitement pendant une autre semaine. Tout de suite après la première dose de chaque médicament, la congestion nasale et les symptômes connexes ont été évalués dans le cadre d'une provocation d'une durée de 7 heures au moyen d'acariens, dans la chambre de provocation allergénique de Vienne.

Dans toutes ces études, le traitement d'association (cétirizine/pseudoéphédrine) a été plus efficace que le traitement par chaque agent seul ou le placebo, et il a été tout aussi bien toléré. Le traitement d'association a produit une réduction significative ($p < 0,01$) des scores de symptômes individuels (obstruction nasale, éternuements, rhinorrhée, prurit nasal et prurit oculaire) comparativement à la cétirizine en monothérapie. Par comparaison au placebo, le traitement d'association a entraîné une atténuation hautement significative ($p = 0,0004$) de l'ensemble des symptômes nasaux. L'incidence de manifestations indésirables était semblable pour l'association cétirizine/pseudoéphédrine et le placebo.

Dans une autre étude (Horak et coll., 1998), un total de 36 patients présentant une congestion nasale provoquée par les acariens ainsi que des symptômes connexes ont été répartis de façon aléatoire pour recevoir un traitement biquotidien avec l'association cétirizine/pseudoéphédrine à libération prolongée à 120 mg ou du budésonide à 100 µg par voie intranasale pendant 4 jours. Après une période sans médicament d'au moins 2 semaines, les patients sont passés à l'autre traitement pendant 4 jours additionnels. La préparation cétirizine/pseudoéphédrine était significativement ($p < 0,01$)

supérieure au budésonide topique pour soulager la congestion nasale, réduire les sécrétions nasales et atténuer tous les symptômes nasaux. De plus, cette association avait un début d'action rapide et une efficacité soutenue tout au long de la période de provocation.

10.3 Pharmacocinétique

Absorption : La biodisponibilité du chlorhydrate de cétirizine et du chlorhydrate de pseudoéphédrine des comprimés à libération prolongée REACTINE® COMPLET ne diffère pas significativement de celle observée après l'administration séparée de comprimés de chlorhydrate de cétirizine à 5 mg et de caplets à libération prolongée de chlorhydrate de pseudoéphédrine à 120 mg. L'administration concomitante de chlorhydrate de cétirizine et de chlorhydrate de pseudoéphédrine ne modifie pas significativement la biodisponibilité des deux composants.

Après l'administration d'une dose unique de comprimés REACTINE® COMPLET, le chlorhydrate de cétirizine a été rapidement absorbé et a produit une concentration plasmatique maximale moyenne (C_{max}) de 114 ng/ml à un temps (T_{max}) de 2,2 heures après la dose. Le chlorhydrate de pseudoéphédrine a produit une concentration plasmatique maximale moyenne de 309 ng/ml, 4,4 heures après la dose.

Lorsqu'on a administré des doses multiples de comprimés REACTINE® COMPLET à des volontaires sains pour obtenir des concentrations à l'état d'équilibre (chlorhydrate de cétirizine à 5 mg/chlorhydrate de pseudoéphédrine à 120 mg 2 f.p.j. pendant 7 jours), on a noté une concentration plasmatique maximale moyenne (C_{max}) de 178 ng/ml pour la cétirizine et de 526 ng/ml pour la pseudoéphédrine.

La nourriture n'a eu aucun effet significatif sur l'étendue de l'absorption du chlorhydrate de cétirizine (ASC), mais la T_{max} a été retardée de 1,8 heure et la C_{max} a diminué de 30 %. La nourriture n'a eu aucun effet significatif sur la pharmacocinétique du chlorhydrate de pseudoéphédrine. On peut prendre les comprimés REACTINE® COMPLET avec ou sans aliments.

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 d'une heure environ. L'administration du médicament avec des aliments en ralentit quelque peu l'absorption (C_{max} inférieure et T_{max} supérieur), mais elle n'en affecte pas la biodisponibilité d'après l'ASC. Le taux de fixation aux protéines plasmatiques est de 93 %. Le volume apparent de distribution corporelle est de 0,45 L/kg, ce qui laisse présumer qu'une large fraction du produit diffuse par la voie extravasculaire. Sa demi-vie d'élimination plasmatique, qui est d'environ 8 heures, n'est pas modifiée par la prise de plusieurs doses. La concentration plasmatique du médicament est proportionnelle à la dose administrée pour la gamme thérapeutique de 5 à 20 mg.

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

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

Élimination : Après l'administration d'un comprimé REACTINE® COMPLET, la demi-vie d'élimination moyenne de la cétirizine était de 7,9 heures, et celle de la pseudoéphédrine, de 6,0 heures.

Contrairement à d'autres antihistaminiques connus, le chlorhydrate de cétirizine ne subit pas une

biotransformation importante : environ 60 % de la dose administrée est excrétée sous forme inchangée dans l'urine. Cela confère une grande biodisponibilité au médicament, tout en atténuant les variations de la concentration plasmatique chez un même sujet ou d'un sujet à l'autre. Une étude au cours de laquelle on a administré du chlorhydrate de cétirizine marqué au carbone 14 a montré que la majeure partie de la radioactivité plasmatique s'associe à la molécule-mère; un seul métabolite a été identifié chez l'humain. Il s'agit du produit de la désalkylation oxydative d'un groupe terminal carboxyméthyle. L'effet antihistaminique de ce métabolite est négligeable.

La clairance totale du chlorhydrate de cétirizine diminue chez les sujets qui présentent une anomalie de la fonction rénale, mais si la clairance de la créatinine se maintient au-dessous de 30 à 50 ml/min environ, il y a peu de changements. L'hémodialyse ne modifie presque pas la concentration plasmatique du chlorhydrate de cétirizine; chez les patients en dialyse, la demi-vie d'élimination plasmatique du médicament est d'environ 20 heures. L'ASC de la concentration plasmatique chez ces patients se trouve presque triplée.

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.

Chez les enfants traités par les doses indiquées chez l'adulte, on observe une hausse de l'ASC et de la C_{max} , proportionnelle à leur plus faible poids corporel; cependant la clairance totale après normalisation en fonction du poids est également augmentée simultanément, la demi-vie d'élimination étant ramenée à 5,6 heures.

La pseudoéphédrine est rapidement et presque complètement absorbée dans le tube digestif. Le médicament est distribué vers les tissus et les liquides corporels, notamment vers les tissus fœtaux, le lait maternel et le système nerveux central. On a observé une variation considérable dans la demi-vie d'élimination (d'environ 4,5 heures à 10 heures), attribuable à des différences individuelles dans l'absorption et l'excrétion. Les taux d'excrétion sont également modifiés par le pH urinaire, augmentant avec l'acidification et diminuant avec l'alcalinisation. La pseudoéphédrine est partiellement métabolisée (moins de 1 %) dans le foie par N-déméthylation en un métabolite inactif. Le médicament et son métabolite sont éliminés dans l'urine; de 55 à 96 % de la dose est excrétée sous forme inchangée.

Populations et états pathologiques particuliers

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.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Mode de conservation recommandé : Conserver entre 15 et 30 °C.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Sans objet

PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Chlorhydrate de cétirizine

Nom propre :

- chlorhydrate de cétirizine

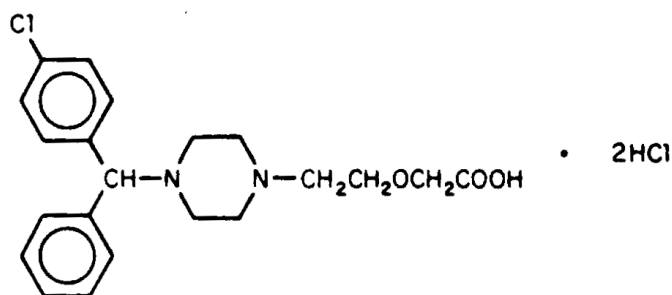
Nom chimique :

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

Formule moléculaire et masse moléculaire :

- $C_{21}H_{25}N_2O_3Cl \cdot 2HCl$
- 461,8

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques :

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

Chlorhydrate de pseudoéphédrine

Nom propre :

- chlorhydrate de pseudoéphédrine

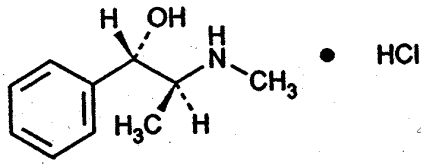
Nom chimique :

- chlorhydrate de (1S,2S)-2-méthylamino-1-phényl-1-propanol

Formule moléculaire et masse moléculaire :

- $C_{10}H_{15}NO \cdot HCl$
- 201,70

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques :

- Le chlorhydrate de pseudoéphédrine se présente sous forme de cristaux fins ou de poudre fine blanc à blanc cassé, dégage une faible odeur caractéristique, et son point de fusion se situe entre 182 et 186 °C. Il est très soluble dans l'eau, entièrement soluble dans l'alcool et légèrement soluble dans le chloroforme.

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude

On a démontré l'efficacité de REACTINE® 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 de REACTINE®, ni que son emploi puisse engendrer un abus ou une dépendance.

À l'issue d'évaluations objectives et subjectives des effets de REACTINE® 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.

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale :

Études sur la toxicité aiguë

Chlorhydrate de cétirizine

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 3 résume les résultats obtenus à l'issue des études menées chez les rongeurs et portant sur la toxicité aiguë.

TABLEAU 3

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 du 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.

Chlorhydrate de pseudoéphédrine

Des souris à qui l'on a injecté des doses toxiques de pseudoéphédrine présentent une activité motrice accrue, une érection pénienne ainsi qu'une mydriase, et elles finissent par mourir d'épuisement respiratoire. La DL50 par voie intraveineuse chez la souris est d'environ 90 mg/kg. La dose létale minimale (DLM) par voie intraveineuse de la pseudoéphédrine chez le lapin se situe à 75 mg/kg, comparativement à 60 mg/kg pour l'éphédrine. La DLM par voie sous-cutanée de la pseudoéphédrine chez le lapin est de 500 mg/kg.

Voici la DL50 par voie orale approximative pour plusieurs espèces : 726 mg/kg (souris), 2206 mg/kg (rat), 1117 mg/kg (lapin), 105 mg/kg (chien beagle) et 307 mg/kg (chien bâtard). Chez ces espèces, les effets toxiques incluent une baisse de l'activité respiratoire, de la salivation et de la sécrétion de larmes, la perte du réflexe pupillaire en réaction à la lumière, des tremblements, des convulsions et de l'arythmie cardiaque.

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 REACTINE® (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 REACTINE® (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 REACTINE® (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 graisseuses, apparaissaient avec les deux modes d'administration. Cependant, ces modifications se sont produites plus souvent et à un degré plus grave lors de l'administration du médicament dans les aliments.

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 REACTINE® (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 REACTINE® (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 REACTINE® (chlorhydrate de cétirizine) à des mâles et à des femelles (30 de chaque sexe par dose) en l'ajoutant aux aliments, à raison de 40 ou 160 mg/kg/jour, pendant 4 semaines suivies d'une période de repos thérapeutique de 4 et de 13 semaines, respectivement. Après 4 semaines de traitement avec REACTINE® (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 REACTINE® (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 minime 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 minime 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 REACTINE® (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 REACTINE® (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.

On a administré à des groupes de 6 chiens beagles constitués de mâles et de femelles impubères, le sirop de cétirizine pour enfants par voie orale aux doses de 0,5 mg/kg/jour et de 5,0 mg/kg/jour pendant 4 semaines. Les signes cliniques, les observations physiques et ophtalmiques, les électrocardiogrammes, le poids corporel, la consommation de nourriture, de même que les épreuves de laboratoire et les examens microscopiques et macroscopiques pratiqués à l'autopsie n'ont révélé aucun signe de toxicité.

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 REACTINE® (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 REACTINE® (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, REACTINE® (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 REACTINE® (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 REACTINE® (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 REACTINE® (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, REACTINE® (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 REACTINE® (chlorhydrate de cétirizine) pendant 52 semaines; ils l'ont bien toléré et n'ont manifesté aucun signe d'intoxication. Dans tous les groupes, on a observé du ptyalisme à un degré proportionnel à la dose juste après la prise du médicament ou à l'instant même. À l'autopsie, on a mesuré le degré d'activité des enzymes hépatiques qui métabolisent le médicament chez chaque singe. Jusqu'à la dose de 45 mg/kg/jour, REACTINE® (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.

CANCÉROGÉNICITÉ

1. Étude de 2 ans chez la souris

L'administration de REACTINE® (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 REACTINE® (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 graisseuse dans le foie chez les rats mâles aux doses de 8 et de 20 mg/kg, ainsi qu'une légère hausse de la fréquence d'ulcération de la paroi non glandulaire de l'estomac chez les femelles, qui n'était pas liée à la dose.

3. Étude de 2 ans chez le rat et la souris portant sur le chlorhydrate de pseudoéphédrine

Des études de 2 ans menées sur des rats et des souris, sous les auspices du *National Toxicology Program* des États-Unis, n'ont permis de relever aucun potentiel carcinogène à l'emploi du sulfate d'éphédrine, un médicament dont la structure et les propriétés pharmacologiques sont semblables à celles de la pseudoéphédrine. Les doses administrées allaient jusqu'à 10 et 27 mg/kg, respectivement (environ le tiers et la moitié, respectivement, de la dose quotidienne maximale recommandée de pseudoéphédrine chez les adultes, en mg/m²).

MUTAGÉNICITÉ

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

TOXICOLOGIE POUR LA REPRODUCTION ET LE DÉVELOPPEMENT :

Chlorhydrate de cétirizine

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

On a administré REACTINE® (chlorhydrate de cétirizine) par gavage sous forme dissoute dans de l'eau distillée, 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 REACTINE® (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

6^e au 15^e 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 REACTINE® (chlorhydrate de cétirizine) par gavage à raison de 8, 25, 75 et 225 mg/kg/jour à des rates Sprague Dawley qui venaient de s'accoupler (soit 25 rates par dose à raison de 8 et de 25 mg/kg, 26 rates par dose à raison de 75 et de 225 mg/kg et 26 rates témoins) du 6^e au 15^e jour de la gestation. REACTINE® (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 (rapport n° T-27). En revanche, ce genre de malformation a été observé à faible fréquence chez des rats Charles River CD témoins (rapport n° T-28). 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 REACTINE® (chlorhydrate de cétirizine) par gavage à raison de 15, 45 et 135 mg/kg/jour à des lapines albinos New Zealand qui venaient de s'accoupler (soit 16 lapines par dose pour les doses de 15 et 45 mg/kg; 18 lapines par dose à la dose de 135 mg/kg et 17 témoins) du 6^e jour au 18^e jour de la gestation, pour ne déceler aucun effet tératogène. Jusqu'à la dose de 15 mg/kg, on n'a constaté aucun effet toxique maternel ni embryofœtal; 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 avec REACTINE® (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 REACTINE® (chlorhydrate de cétirizine).

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

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

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

Association cétirizine/pseudoéphédrine

Dans une étude de la toxicité pour la reproduction menée chez le rat, des doses de l'association cétirizine/pseudoéphédrine allant jusqu'à 6/154 mg/kg (environ 5 fois la dose quotidienne maximale recommandée chez les adultes, en mg/m²) et administrées par voie orale n'ont eu aucun effet sur la fertilité.

Chez le rat, l'association cétirizine/pseudoéphédrine a entraîné une toxicité sur le plan du développement après l'administration par voie orale de doses de 6/154 mg/kg (environ 5 fois la dose quotidienne maximale recommandée chez les adultes, en mg/m²). Après l'administration par voie orale de doses de 6/154 mg/kg de cétirizine/pseudoéphédrine pendant la gestation, on a observé un nombre accru de malformations squelettiques (distorsions des côtes) et de certaines variantes (absence d'ossification des sternèbres) chez les fœtus. Lorsque l'administration s'est poursuivie pendant l'allaitement, les doses de 6/154 mg/kg ont également diminué la viabilité et le gain pondéral des petits. Ces effets n'ont pas été observés aux doses de 1,6/38 mg/kg (doses environ équivalentes aux doses quotidiennes maximales recommandées chez les adultes, en mg/m²). Aucune toxicité embryofœtale n'a été relevée lorsqu'on a administré par voie orale à des lapines des doses de l'association cétirizine/pseudoéphédrine allant jusqu'à 6/154 mg/kg (environ 10 fois la dose quotidienne maximale recommandée chez les adultes, en mg/m²) pendant la période d'organogénèse).

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 à REACTINE® (chlorhydrate de cétirizine) plutôt qu'un effet toxique. Les signes d'hépatotoxicité, soit la stéatose et la nécrose hépatiques ainsi que l'altération des constantes biologiques, seraient reliés à une métabolisation hépatique marquée de REACTINE® (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 dose clinique maximale présumée chez l'humain (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 REACTINE® (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 REACTINE® (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 REACTINE® (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* [Heinonen et coll., 1977]). 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. Steffek et ses collaborateurs (1968) ont observé trois avortements et deux naissances normales à la suite de l'administration de 5 à 12 mg/kg durant l'organogenèse. On sait que cette espèce de singe est sujette aux avortements. L'absence de témoins comparatifs et l'étude de 5 animaux seulement interdit d'établir quelque lien de causalité que ce soit avec l'hydroxyzine.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

REACTINE® COMPLET

Comprimés de chlorhydrate de cétirizine et de chlorhydrate de pseudoéphédrine à libération prolongée

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **REACTINE® COMPLET** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **REACTINE® COMPLET**.

Pourquoi REACTINE® COMPLET est-il utilisé?

REACTINE® COMPLET est indiqué pour le soulagement rapide et prolongé du larmolement, des picotements oculaires, des éternuements, de l'écoulement nasal et de la congestion nasale causés par les allergies saisonnières (rhume des foins : arbres, plantes herbacées, pollen et herbe à poux) et les allergies annuelles (acariens de la poussière, phanères d'animaux et moisissure).

Comment REACTINE® COMPLET agit-il?

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 herbacées, 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 larmolement, les éternuements et l'écoulement nasal. REACTINE® (chlorhydrate de cétirizine) contribue à soulager les symptômes d'allergies en bloquant les récepteurs histaminiques avant que l'histamine s'y fixe. La pseudoéphédrine contenue dans REACTINE® COMPLET est reconnue comme un ingrédient efficace pour le soulagement de la congestion nasale due aux allergies.

Quels sont les ingrédients dans REACTINE® COMPLET?

Ingrédients médicinaux : 5 mg de chlorhydrate de cétirizine et 120 mg de chlorhydrate de pseudoéphédrine.

Ingrédients non médicinaux : cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, dioxyde de titane, hypromellose, lactose, polyéthylène glycol, silice, stéarate de magnésium.

REACTINE® COMPLET est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Comprimés contenant 5 mg de chlorhydrate de cétirizine dans une couche à libération immédiate et 120 mg de chlorhydrate de pseudoéphédrine dans une couche à libération prolongée.

Ne prenez pas REACTINE® COMPLET si :

- vous êtes allergique au chlorhydrate de cétirizine, à sa molécule-mère, l'hydroxyzine, ou aux dérivés de la pipérazine;
- vous présentez une hypersensibilité connue ou des antécédents de réactions inhabituelles au chlorhydrate de pseudoéphédrine, à d'autres stimulants ou à tout ingrédient de la préparation ou composant du contenant;

- vous avez un glaucome ou des difficultés à uriner, vous prenez un antidépresseur ou vous avez arrêté d'en prendre dans les 14 derniers jours;
- vous souffrez d'hypertension, d'une maladie cardiaque, de problèmes de circulation ou d'hyperthyroïdie.
- N'administrez pas ce produit aux enfants de moins de 12 ans.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre REACTINE® COMPLET, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :

- si vous présentez, ou avez présenté, un glaucome à angle fermé;
- si vous présentez, ou avez présenté, des difficultés à uriner causées par une hypertrophie de la prostate;
- si vous présentez, ou avez présenté, une hypertension (tension artérielle élevée) grave;
- si vous présentez, ou avez présenté, une coronaropathie (maladie cardiaque) grave;
- si vous présentez, ou avez présenté, une affection thyroïdienne;
- si vous présentez, ou avez présenté, un diabète;
- si vous prenez un inhibiteur de la monoamine oxydase (IMAO) ou avez arrêté d'en prendre dans les 14 jours précédents;
- si vous prenez des médicaments d'ordonnance ou en vente libre, ou des produits de santé naturels;
- si vous êtes enceinte ou si vous allaitez;
- si vous souffrez d'une maladie du foie ou des reins.

Autres mises en garde à connaître :

- En cas d'apparition de signes et symptômes, comme la formation de petits boutons, accompagnés ou non de fièvre et de rougeur, interrompre le traitement par REACTINE® COMPLET et consulter un médecin.
- Certaines personnes peuvent ressentir de la somnolence due à leurs allergies ou à l'emploi d'un antihistaminique. En présence de somnolence, ne pas conduire ni prendre les commandes d'une machine.
- Si les symptômes persistent ou s'aggravent, ou si de nouveaux symptômes apparaissent, cesser l'emploi et consulter un médecin.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les médicaments alternatifs.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec REACTINE® COMPLET :

Ne pas utiliser REACTINE® COMPLET 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 myorelaxants ou les analgésiques sur ordonnance. **Les médicaments suivants peuvent interagir avec la pseudoéphédrine :** inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO), méthyl dopa, mécamylamine, guanéthidine, réserpine, alcaloïdes de vérâtre, inhibiteurs des récepteurs β -adrénergiques, digitale, furazolidone, autres amines sympathomimétiques, antiacides et kaolin.

Comment prendre REACTINE® COMPLET :

Ne pas dépasser la dose recommandée, sauf sur l'avis d'un médecin. Les comprimés doivent être avalés avec un liquide et ne doivent pas être divisés, croqués ou écrasés. Ils peuvent être pris avec ou sans aliments. Ne pas prendre de façon prolongée sans l'avis d'un médecin.

Dose habituelle :

Adultes et enfants de 12 ans et plus : La dose recommandée de REACTINE® COMPLET est de 1 comprimé toutes les 12 heures.

Adultes de 65 ans et plus et patients présentant une maladie modérée du foie ou du rein : La dose recommandée est de 1 comprimé une fois par jour.

Surdosage :

Un surdosage aigu avec REACTINE® COMPLET peut entraîner les symptômes suivants : battements de cœur anormalement rapides, battements de cœur anormaux, hypertension, signes de dépression du système nerveux central (SNC) (sommolence, troubles respiratoires, perte de connaissance, coloration bleutée de la peau et des muqueuses, et collapsus cardiovasculaire) ou de stimulation du SNC (insomnie, hallucinations, tremblements, crise épileptique) pouvant être mortels.

Si vous pensez que vous, ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de REACTINE® COMPLET, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Le traitement doit être effectué de préférence en milieu hospitalier. Informez le personnel de tout autre médicament que vous avez pris. En l'absence de services d'urgence, provoquez immédiatement le vomissement avec du sirop d'ipéca. **NE JAMAIS PROVOQUER LE VOMISSEMENT CHEZ UNE PERSONNE INCONSCIENTE OU CHEZ UN ENFANT DE MOINS DE 1 AN SANS AIDE MÉDICALE.**

Dose oubliée :

Si vous oubliez de prendre une dose de ce médicament, vous n'avez pas à la rattraper. Laissez tomber la dose oubliée et prenez la prochaine dose prévue. Ne prenez pas deux doses à la fois et ne dépassez pas la dose quotidienne maximale.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à REACTINE® COMPLET?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez REACTINE® COMPLET. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires les plus courants associés au chlorhydrate de cétirizine sont les maux de tête, la somnolence et la sécheresse buccale. Si ces effets secondaires ne disparaissent pas, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre ce médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
RARE			
Agitation et augmentation des mouvements			√
Difficulté à uriner			√
Nouvelle éruption ou démangeaisons après l'arrêt du médicament			√
Insuffisance hépatique (inflammation du foie, apparition d'ictère, c'est-à-dire jaunissement de la peau)			√

Dans de très rares cas, les effets secondaires suivants ont été signalés : agressivité, agitation, hallucinations, troubles de la mémoire/amnésie, insomnie, étourdissements, perte de goût, dysfonction érectile, douleur ou gonflement oculaire, ou vision trouble.

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en

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

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

Entreposage :

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

Pour en savoir davantage au sujet de REACTINE® COMPLET :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>); le site Web du fabricant www.reactine.ca, ou peut être obtenu en téléphonant au 1 877 322-8463.

Le présent dépliant a été rédigé par Soins de santé grand public McNeil, division de Johnson & Johnson Inc.

Dernière révision : 15 décembre 2023