

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

APO-CETIRIZINE

Chlorhydrate de cétirizine en comprimés

Comprimés à 5 mg et à 10 mg, voie orale

Norme Apotex

Inhibiteur des récepteurs H₁ de l'histamine

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

Date d'approbation initiale :
21 octobre 1998

Date de révision :
24 juin 2024

Numéro de contrôle de la présentation : 286381

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

Sans objet

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 | 4 |
| 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..... | 8 |
| 7.1.4 Personnes âgées | 8 |
| 8 EFFETS INDÉSIRABLES | 8 |
| 8.1 Aperçu des effets indésirables | 8 |
| 8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques | 9 |
| 8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – enfants | 11 |
| 8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques | 12 |

| | | |
|-----------|--|-----------|
| 8.4 | Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives | 12 |
| 8.5 | Effets indésirables observés après la mise en marché..... | 12 |
| 9 | INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES | 13 |
| 9.2 | Aperçu des interactions médicamenteuses | 13 |
| 9.3 | Interactions médicament-comportement..... | 13 |
| 9.4 | Interactions médicament-médicament..... | 13 |
| 9.5 | Interactions médicament-aliment..... | 14 |
| 9.6 | Interactions médicament-plante médicinale | 14 |
| 9.7 | Interactions médicament-tests de laboratoire | 14 |
| 10 | PHARMACOLOGIE CLINIQUE..... | 14 |
| 10.1 | Mode d'action | 14 |
| 10.2 | Pharmacodynamie..... | 14 |
| 10.3 | Pharmacocinétique..... | 20 |
| 11 | ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT | 23 |
| 12 | INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION | 23 |
| | PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES | 24 |
| 13 | INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES..... | 24 |
| 14 | ESSAIS CLINIQUES | 24 |
| 14.1 | Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude | 24 |
| 14.2 | Résultats de l'étude..... | 25 |
| 14.3 | Études de biodisponibilité comparatives | 27 |
| 15 | MICROBIOLOGIE..... | 28 |
| 16 | TOXICOLOGIE NON CLINIQUE | 28 |
| 17 | MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN | 38 |
| | RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT..... | 39 |

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

Adultes et enfants de 12 ans et plus : APO-CETIRIZINE (chlorhydrate de cétirizine) est indiqué

- pour le soulagement rapide des symptômes nasaux et non nasaux associés à la rhinite allergique saisonnière et apériodique (éternuements, rhinorrhée, écoulement postnasal, congestion/obstruction nasale, larmoiement, rougeur des yeux et démangeaisons au nez/à la gorge) et à l'urticaire idiopathique chronique (démangeaisons et urticaire).

1.1 Enfants

Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique (<12 ans) n'est pas autorisée par Santé Canada.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées : Les données tirées des études cliniques et de l'expérience laissent entendre que l'utilisation du produit au sein de la population gériatrique est associée à des différences en matière d'innocuité ou d'efficacité, et une brève description est fournie aux sections appropriées (voir [7 MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS, Populations particulières – Personnes âgées](#)).

2 CONTRE-INDICATIONS

APO-CETIRIZINE (chlorhydrate de cétirizine) est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité connue à ce médicament, à sa molécule-mère (l'hydroxyzine) ou aux dérivés de la pipérazine, chez les patients hypersensibles à tout autre ingrédient de la préparation ou chez les patients souffrant d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine inférieure à 10 mL/min). Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section [6 « FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE »](#).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

Ne pas dépasser la dose recommandée. Usage prolongé sur l'avis d'un médecin seulement. À moins d'avis contraire du médecin, ne pas administrer aux enfants pendant plus de 14 jours.

4.2 Dose recommandée et modification posologique

La dose initiale recommandée d'APO-CETIRIZINE (chlorhydrate de cétirizine), à prendre en une seule prise par jour avec ou sans aliments, est de 5 à 10 mg, en fonction de la gravité des symptômes. Si les concentrations sans ordonnance de 5 et 10 mg ne permettent pas d'obtenir une réponse suffisante, la dose peut alors être augmentée, sur prescription du médecin, au besoin et jusqu'à la dose quotidienne maximale recommandée de 20 mg. Le moment de l'administration du médicament, avec ou sans aliments, peut être modifié pour répondre aux besoins individuels des patients.

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

À moins d'avis contraire du médecin, on ne doit pas administrer APO-CETIRIZINE à un enfant de moins de 12 ans.

Comme les études cliniques effectuées jusqu'à maintenant appuient un traitement d'une durée allant jusqu'à 6 mois, on recommande d'obtenir un avis médical pour l'emploi à long terme.

Les directives posologiques spécifiques pour l'APO-CETIRIZINE sont fournies ci-dessous :

Comprimés (pris avec ou sans aliments) :

- **Adultes et enfants de 12 ans et plus :** 1 ou 2 comprimés pelliculés à 5 mg (teneur régulière) ou 1 comprimé pelliculé à 10 mg (extra fort), une fois par jour.
- **Adultes de 65 ans et plus :** 1 comprimé pelliculé à 5 mg (teneur régulière) une fois par jour. En cas de doute sur la posologie, consulter un médecin.

4.4 Administration

Voir ci-dessus 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

On a signalé des cas de surdosage avec le chlorhydrate de cétirizine. Les symptômes observés après un surdosage avec la cétirizine sont principalement associés aux effets sur le SNC ou aux symptômes qui pourraient suggérer un effet anticholinergique. Les effets indésirables signalés après l'ingestion d'une dose au moins 5 fois supérieure à la dose quotidienne recommandée sont : confusion, diarrhée, étourdissements, fatigue, céphalées, malaise, mydriase, prurit, agitation, sédation, somnolence, stupeur, tachycardie, hypertension, tremblements et

rétenion urinaire. De l'hyperactivité et une léthargie sévère ont été observées chez les enfants. En cas de surdosage aigu, on doit envisager un lavage d'estomac au cours des premières heures suivant ce surdosage. Il s'agit par la suite d'appliquer les mesures d'appoint habituelles et d'administrer un traitement symptomatique en tenant compte de toute médication concomitante. On ne connaît aucun antidote spécifique contre le chlorhydrate de cétirizine. La dialyse ne permet pas d'éliminer efficacement le chlorhydrate de cétirizine; elle sera même totalement inefficace si un agent dialysable n'a pas été absorbé en même temps que le médicament. Chez les rongeurs, la dose létale minimale administrée par voie orale est au moins 590 fois plus élevée que la dose clinique maximale étudiée.

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

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

| Voie d'administration | Forme posologique / concentration / composition | Ingrédients non médicinaux |
|-----------------------|---|---|
| Orale | Comprimés pelliculés à 5 mg et 10 mg | Amidon de maïs, cellulose microcristalline, cire de carnauba, dioxyde de titane, hydroxypropylméthylcellulose, lactose, polydextrose, polyéthylène glycol et stéarate de magnésium. |

Description

APO-CETIRIZINE à 5 mg : Chaque comprimé pelliculé blanc, ovoïde, biconvexe, sécable, portant l'inscription « 5 MG » d'un côté et « APO » de l'autre, contient 5 mg de chlorhydrate de cétirizine. Offert en bouteilles de 100 et 500 comprimés, et en emballages unitaires de 20 ou 30 comprimés.

APO-CETIRIZINE à 10 mg : Chaque comprimé pelliculé blanc, ovoïde, biconvexe, sécable, portant l'inscription « 10 MG » d'un côté et « APO » de l'autre, contient 10 mg de chlorhydrate de cétirizine. Offert en flacons de 100 et 500 comprimés, et en emballages unitaires 20 ou 30 comprimés.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

De très rares cas de réactions cutanées graves, comme la pustulose exanthématique aiguë généralisée, ont été signalés chez les patients prenant des produits à base de cétirizine. Cette éruption pustuleuse aiguë peut être précoce ou tardive. De nombreuses petites pustules, le

plus souvent non folliculaires, apparaissent sur un érythème œdémateux généralisé, surtout localisé sur les plis cutanés, le tronc et les extrémités supérieures, et peuvent être accompagnées de fièvre. Les patients doivent être surveillés étroitement.

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

Activités nécessitant de la vigilance : Dans des études faisant appel à des mesures objectives, on n'a relevé aucun signe d'altération de la fonction cognitive, de la capacité motrice et du temps d'endormissement chez des volontaires en bonne santé après la prise de chlorhydrate de cétirizine. 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 faire fonctionner une machine et d'éviter d'utiliser chlorhydrate de cétirizine avec des sédatifs, car cela peut réduire encore davantage la vigilance et altérer encore davantage la performance du SNC (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Faire preuve de prudence lors de la conduite d'un véhicule motorisé ou au moment de faire fonctionner une machine potentiellement dangereuse.

Troubles respiratoires

Personnes asthmatiques : Des patients atteints d'asthme léger à modéré ont bien toléré le chlorhydrate de cétirizine, et celui-ci n'a pas exacerbé leurs symptômes d'asthme.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

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

7.1.2 Allaitement

Femmes qui allaitent : Des études menées chez des beagles indiquent qu'environ 3 % de la dose est excrétée dans le lait maternel. On ne connaît pas le taux d'excrétion du médicament dans le lait chez la femme. Par conséquent, l'utilisation d'chlorhydrate de cétirizine n'est pas recommandée chez la femme qui allaite, sauf avis contraire du médecin.

7.1.3 Enfants

À moins d'avis contraire du médecin, on ne doit pas administrer APO-CETIRIZINE aux enfants de moins de 12 ans (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

7.1.4 Personnes âgées

Des patients âgés de 65 ans et plus ont bien toléré chlorhydrate de cétirizine. La clairance d'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 une dose de 5 mg par jour (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)).

On a observé quelques cas d'anomalie dans les 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 signe 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 chlorhydrate de cétirizine aux personnes souffrant d'une maladie hépatique préexistante. Chez les patients qui présentent une dysfonction hépatique modérée, on recommande d'amorcer le traitement avec une dose de 5 mg par jour.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

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 6 000 patients traités avec des doses quotidiennes allant de 5 à 20 mg. Les effets indésirables le plus souvent observés ont été les céphalées et la somnolence (voir le paragraphe ci-dessous). La fréquence des céphalées a été similaire avec le chlorhydrate de cétirizine et le placebo. La fréquence de la somnolence accompagnant la prise de chlorhydrate de cétirizine était liée à la dose et le plus souvent légère à 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 dans les essais cliniques durant le traitement par le chlorhydrate de cétirizine ont été d'intensité faible à 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 % p/r à 0,6 %, respectivement, dans les essais contrôlés par placebo). Aucune différence en fonction du sexe et du poids n'a été observée pour ce qui est de la fréquence des effets indésirables.

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

8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent donc 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.

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

TABLEAU 1
EFFETS INDÉSIRABLES OBSERVÉS À UNE FRÉQUENCE ÉGALE OU SUPÉRIEURE À 2 % DANS LES ESSAIS SUR LE CHLORHYDRATE DE CÉTIRIZINE (DOSE MAXIMALE DE 10 mg) CONTRÔLÉS PAR PLACEBO (incidence en %)

| Effet indésirable | Chlorhydrate de cétirizine (N = 3 260) | Placebo (N = 3 061) | Différence de pourcentage |
|--------------------|--|---------------------|---------------------------|
| Céphalées | 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.

TABLEAU 2

EFFETS INDÉSIRABLES OBSERVÉS À UNE FRÉQUENCE ÉGALE OU SUPÉRIEURE À 2 % DANS LES ESSAIS SUR LE CHLORHYDRATE DE CÉTIRIZINE (DOSE QUOTIDIENNE TOTALE DE 20 mg) CONTRÔLÉS PAR PLACEBO RÉALISÉS AUX ÉTATS-UNIS (incidence en %)

| Effet indésirable | Chlorhydrate de cétirizine à 20 mg (N = 272) | Placebo (N = 671) | Différence de pourcentage |
|--------------------|--|-------------------|---------------------------|
| Somnolence | 23,9 % | 7,7 % | 16,2 |
| Céphalées | 16,5 | 18,8 | (2,3)* |
| Sécheresse buccale | 7,7 | 1,5 | 6,2 |
| Fatigue | 7,0 | 2,4 | 4,6 |
| Nausées | 2,9 | 4,2 | (1,3)* |

()* = Fréquence supérieure dans le groupe placebo.

On a observé les effets suivants, dans de rares cas (fréquence égale ou inférieure à 2 %), chez 3 982 patients ayant reçu le chlorhydrate de cétirizine lors d'essais réalisés à l'échelle internationale, 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.

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

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

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

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

Troubles endocriniens : troubles thyroïdiens

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Troubles du système réticulo-endothélial : lymphadénopathie

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

Organes des sens : dysgueusie, agueusie, parosmie

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

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

8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – enfants

Le profil d'effets indésirables observé chez les enfants est similaire à celui des adultes. On rapporte cependant une fréquence moindre de somnolence chez les enfants (3,7 % pour l'ensemble des patients p/r à 0,84 % pour les enfants recevant le placebo) et des fréquences plus élevées de douleur abdominale, de pharyngite, de toux et d'épistaxis (voir le tableau 3 ci-dessous). Les effets indésirables observés à une fréquence égale ou supérieure à 1 % chez des enfants âgés de 6 mois à 12 ans, dans le cadre des essais cliniques ou pharmacocliniques contrôlés par placebo, sont :

TABLEAU 3

EFFETS INDÉSIRABLES LES PLUS FRÉQUENTS DANS LES ESSAIS CONTRÔLÉS PAR PLACEBO CHEZ L'ENFANT

| Effet indésirable | Placebo (N = 239) | Cétirizine à 5 mg (N = 161) | Cétirizine à 10 mg (N = 144) |
|--------------------|----------------------|-----------------------------------|------------------------------------|
| Céphalées | 10,9 | 11,2 | 12,5 |
| Douleur abdominale | 2,1 | 4,4 | 6,3 |
| Pharyngite | 3,8 | 6,2 | 4,2 |
| Toux | 3,4 | 4,4 | 3,5 |
| Épistaxis | 2,5 | 3,7 | 2,8 |
| Somnolence | 0,8 | 1,9 | 4,2 |
| Nausées | 2,1 | 1,9 | 4,2 |

8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques

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

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 à modéré, une dose de 10 mg de chlorhydrate de cétirizine 1 fois par jour (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

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

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Les effets indésirables additionnelles identifiés après la commercialisation de la cétirizine comprennent : vision floue, gonflement des yeux, sensation anormale, énurésie, fonction hépatique anormale (augmentation des transaminases, de la phosphatase alcaline, de l'alanine aminotransférase, de l'aspartate aminotransférase, de la γ -glutamyl transférase et de la bilirubine), dysfonction érectile, hallucinations, dysgueusie, dyskinésie, dystonie, troubles de la mémoire, tremblements, arthralgie, rétention urinaire, éruption médicamenteuse fixe, prurit, prurit au sevrage et prise de poids.

Après la commercialisation du produit, les événements indésirables supplémentaires suivants,

rare mais potentiellement graves, ont été rapportés : anémie hémolytique, thrombocytopénie, dyskinésie bucco-faciale, hypotension sévère, anaphylaxie, hépatite [y compris les lésions hépatiques d'origine médicamenteuse et d'autres types d'hépatite non infectieuse], glomérulonéphrite, mortinaiissance, cholestase et pustulose exanthémateuse aiguë généralisée. De plus, on a signalé les effets indésirables suivants dans des cas isolés : convulsions, syncope, agressivité et hypersensibilité.

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 n'augmente pas les altérations des facultés mentales 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

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 antibiotiques macrolides ou d'autres antifongiques imidazolés. Dans les essais cliniques, la prise de chlorhydrate de cétirizine avec les agents suivants a été bien tolérée : bêta-adrénergiques, anti-inflammatoires non stéroïdiens, contraceptifs oraux, analgésiques narcotiques, corticostéroïdes, inhibiteurs des récepteurs H₂, céphalosporines, pénicillines, hormones thyroïdiennes et diurétiques thiazidiques. En présence de somnolence, éviter d'utiliser le chlorhydrate de cétirizine avec des sédatifs, car cela peut réduire encore davantage la vigilance et altérer encore davantage la performance du SNC (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Activités nécessitant de la vigilance](#)).

Compte tenu : (1) de son élimination métabolique relativement faible, (2) de son absence d'effet sur les intervalles QT corrigés à une concentration plasmatique équivalant à 3 fois la concentration thérapeutique maximale et (3) de l'absence apparente d'interactions avec le kétoconazole et l'érythromycine, il est peu probable que le chlorhydrate de cétirizine ait des interactions d'importance clinique avec d'autres macrolides, comme la clarithromycine, ou

d'autres antifongiques imidazolés, comme l'itraconazole, chez les patients dont les fonctions rénale et hépatique sont normales. Même si, à l'heure actuelle, on ne dispose pas de données sur ces autres agents, il n'y a pas de preuve épidémiologique (la base de données sur l'innocuité comprenait 6 490 patients ayant fait l'objet d'une évaluation dans le cadre d'études menées aux États-Unis et au Canada) d'interactions entre, d'une part, les macrolides ou les antifongiques imidazolés pris par voie orale et, d'autre part, 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.

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 en partie la sélectivité du chlorhydrate de cétirizine en comprimés que l'on a observée dans les modèles pharmacologiques, ainsi que ses propriétés pharmacocinétiques distinctes 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 mesurable pour d'autres récepteurs que les récepteurs H₁. Les études par autoradiographie ont montré un degré de pénétration négligeable 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'exacerbe 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 forte 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 minutes (50 % des sujets) à 60 minutes (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 cascade de réactions allergiques, y compris la réaction allergique inflammatoire à la sensibilisation par l'antigène cutané, sont également inhibés.

Chez des enfants âgés de 2 à 12 ans présentant des antécédents documentés de rhinite allergique causée par le pollen, l'administration d'une dose de 5 ou de 10 mg de cétirizine une fois par jour a produit une inhibition significative des papules et de l'érythème cutané provoqués par l'histamine. À la suite de l'administration de la première dose, le médicament a commencé à agir en l'espace de 1 heure, et ses effets ont persisté durant 24 heures. Cette inhibition significative a persisté durant un traitement de 35 jours à raison d'une prise quotidienne et elle s'est accompagnée d'une régression nette des symptômes nasaux et oculaires.

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 l'atteinte de la concentration plasmatique maximale et un effet significatif persiste pendant au moins 24 heures après l'administration d'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 provoquée par le 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 nébulisée. Cette inhibition est pratiquement totale après l'administration d'une 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 mesurer 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 de mesurer 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, des doses de 10 et 20 mg de chlorhydrate de cétirizine et de 25 mg d'hydroxyzine ont démontré un effet antihistaminique équivalent d'après le taux d'inhibition de la réaction cutanée (papules) à l'histamine.

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

Les antihistaminiques plus récents 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 significative sur le plan clinique. 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 QTc comparativement au placebo. Par ailleurs, la cétirizine n'a pas eu d'effet statistiquement significatif sur l'intervalle QT (non corrigé), ni sur la fréquence cardiaque mesurée par l'intervalle RR. Ce résultat était constant les jours d'administration, comme l'indique l'absence d'interaction statistiquement significative entre le traitement dans son ensemble et chaque jour de traitement pour chacun des trois paramètres. Ceci suggère que pendant les sept premiers jours de traitement, la cétirizine est dépourvue d'effet précoce et passager, et également, d'effet cumulatif plus tardif. D'autre part, 1, 2, 4 et 6 heures après l'administration, les intervalles QTc, QT et RR n'ont pas présenté de différence significative par rapport aux chiffres préthérapeutiques. Ceci indique qu'une dose de cétirizine n'a pas d'effet marqué sur l'intervalle QT ni sur la fréquence cardiaque par rapport au placebo, quelle que soit l'heure après l'administration, pendant sept jours de traitement. La concentration plasmatique en fonction du temps est proportionnelle à la dose.

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

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

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

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

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

Durant le traitement par la cétirizine seule, aucun sujet n'a présenté d'allongement de 10 % de l'intervalle QTc de Hodges par rapport au chiffre initial. 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 QTc de Hodges par rapport aux chiffres initiaux. Ceci indique que l'effet de l'association médicamenteuse équivaut à la somme des effets individuels des deux composés. Les effets de chaque médicament sur l'intervalle QTc de Hodges par rapport aux chiffres initiaux étaient statistiquement significatifs, soit une augmentation moyenne de 8,16 ms pour la cétirizine et de 8,32 ms pour le kétoconazole. En se basant sur ces résultats, on a pu estimer l'effet du traitement d'association sur la variation de l'intervalle QTc de Hodges à 16,48 ms.

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

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

D'après les résultats de l'étude 90CK16-0497, l'administration de plusieurs doses de 60 mg (3 fois la dose maximale recommandée de 20 mg) de cétirizine seule n'allonge pas l'intervalle QTc. La cétirizine n'a pas allongé l'intervalle QTc moyen, pas plus qu'elle n'a augmenté le pourcentage de patients qui ont eu un allongement de l'intervalle QTc égal ou supérieur à 10 % après la prise du médicament. La pharmacocinétique de la cétirizine était linéaire pour les doses de la gamme thérapeutique et on n'a pas observé d'allongement de l'intervalle QTc lié à la dose. Les résultats des études 92CK16-0603 et 0604 ont permis d'établir qu'il n'existe pas d'interaction marquée entre la cétirizine et le kétoconazole ou l'érythromycine en ce qui a trait à l'intervalle QTc. La cétirizine administrée à la dose maximale recommandée de 20 mg par jour en concomitance avec une dose quotidienne de 400 mg de kétoconazole ou une dose de 500 mg d'érythromycine toutes les 8 heures pendant 10 jours n'a pas allongé l'intervalle QTc. Par ailleurs, la cétirizine ne modifie pas de façon significative la pharmacocinétique de l'érythromycine ou du kétoconazole; inversement, ces deux composés n'ont pas d'incidence sur la pharmacocinétique de la cétirizine.

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

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 pré-thérapeutique et le dernier ECG ou celui pratiqué entre les 11^e et 17^e jours suivant le début de l'étude. Les résultats ont révélé que la cétirizine n'a pas allongé l'intervalle QTc moyen de façon statistiquement

significative par rapport au placebo. Aucun des 202 patients n'a présenté d'allongement de l'intervalle QTc égal ou supérieur à 20 % par rapport à l'intervalle QTc initial après la prise du médicament. Par ailleurs, on a rapporté un nombre comparable de patients avec un allongement de l'intervalle QTc de 10 à 20 % dans les groupes de traitement.

10.3 Pharmacocinétique

Absorption

Chez l'adulte, le chlorhydrate de cétirizine est rapidement absorbé après l'administration par voie orale. Sa concentration plasmatique maximale après une dose de 10 mg, qui se situe à 300 ng/mL environ, est atteinte en l'espace de 1 heure environ. L'administration du médicament avec des aliments n'en affecte pas la biodisponibilité, mesurée par l'aire sous la courbe (ASC), mais elle en retarde l'absorption d'environ 1 heure, la concentration maximale (C_{max}) étant de 23 % inférieure.

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

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 (mesurée par l'ASC). Le taux de fixation aux protéines plasmatiques est de 93 %. Le volume apparent de distribution est de 0,45 L/kg, ce qui laisse présumer une importante diffusion par 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 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 faible variation de la concentration plasmatique d'un sujet à l'autre, est essentiellement attribuable à un faible métabolisme de 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

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

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 le chlorhydrate de cétirizine marqué au carbone 14 a montré que la majeure partie de la radioactivité plasmatique est associée 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 sanguine du chlorhydrate de cétirizine après l'administration d'une dose quotidienne de 10 mg pendant 3 semaines. On n'a décelé aucune accumulation inhabituelle du chlorhydrate de cétirizine.

Chez les enfants traités par les mêmes doses que celles utilisées 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.

Populations et états pathologiques particuliers

Enfants

Par rapport à l'adulte, on observe chez l'enfant une hausse de la C_{max} et de l'ASC inversement proportionnelle à l'âge et donc, au poids corporel. Ainsi, en comparant les études, on a pu établir que la demi-vie d'élimination est raccourcie de 33 à 41 % chez l'enfant par rapport à l'adulte, la clairance totale, après normalisation en fonction du poids, étant augmentée de 33 %

chez les enfants de 7 à 12 ans et de 88 à 111 % chez les enfants plus jeunes. On ne connaît pas encore la nature des métabolites produits chez l'enfant. Le tableau 4 ci-dessous fournit une comparaison des paramètres pharmacocinétiques typiques du chlorhydrate de cétirizine chez l'enfant et chez l'adulte.

TABLEAU 4

COMPARAISON DES PARAMÈTRES PHARMACOCINÉTIQUES TYPIQUES DU CÉTIRIZINE CHEZ L'ENFANT ET CHEZ L'ADULTE

| Paramètre | Adultes Dose unique de 10 mg | Enfants de 6 à 12 ans Dose unique de 5 mg |
|-----------------------------------|---------------------------------|--|
| C_{max} (ng/mL) | 300 | 275 |
| T_{max} (h) | 1,1 | 1,1 |
| $T_{1/2}$ (h) | 8,0 | 5,6 |
| ASC (ng·h/mL) | 2 871 | 2 201 |
| Taux de récupération urinaire (%) | 60 | 40 à 50 |

Insuffisance rénale/hépatique

En présence d'une insuffisance rénale ou hépatique légère ou modérée, la clairance corporelle 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 clairance 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.

PHARMACOLOGIE ANIMALE

À l'issue de 14 études effectuées chez l'animal dans le but d'évaluer l'action antihistaminique du médicament *in vivo*, le chlorhydrate de cétirizine s'est avéré un inhibiteur puissant des récepteurs H_1 . La sélectivité du chlorhydrate de cétirizine pour les récepteurs H_1 a également été démontrée au cours d'études effectuées sur des organes isolés et d'autres études *in vitro* portant sur la fixation aux récepteurs. Le chlorhydrate de cétirizine s'est montré capable d'inhiber les réactions cutanées et bronchiques provoquées par l'histamine endogène et exogène.

Des études autoradiographiques menées chez le rat, à qui on a injecté du chlorhydrate de cétirizine radiomarké, ont démontré une capacité de pénétration intracérébrale négligeable. Les études *ex vivo* effectuées chez la souris ont montré que le chlorhydrate de cétirizine administré par voie générale n'occupe qu'une fraction minime des récepteurs H_1 cérébraux. À l'issue de diverses études portant sur le comportement animal et d'autres études de

neuropharmacologie menées chez la souris, le rat et le chien, le chlorhydrate de cétirizine n'a exercé aucun effet significatif sur le système nerveux central à des doses allant de 15 mg/kg à 46 mg/kg administrées par voie orale ou intrapéritonéale. Or, de telles doses sont de 30 à 1 000 fois supérieures à la dose nécessaire pour exercer un effet antihistaminique lors des réactions cutanées.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Entreposer à la température ambiante de 15 à 30°C. Protéger de l'humidité.
Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Ne s'applique pas.

PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

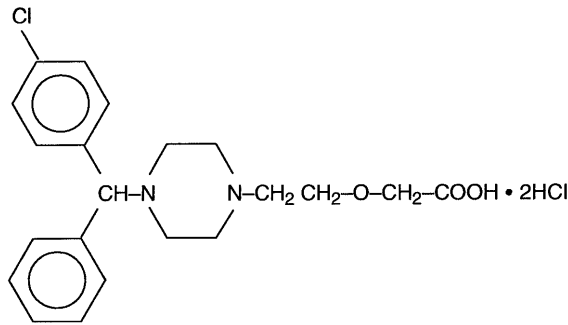
Substance pharmaceutique

Nom propre : cetirizine hydrochloride (USP)

Nom chimique : dichlorhydrate de l'acide (\pm)-2-[2-[4-[(4-chlorophényl)phénylméthyl]-1-pipérazinyl]éthoxy]acétique.

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{21}H_{25}N_2O_3Cl \cdot 2HCl$ et 461,8 g/mol

Formule de structure :



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

14 ESSAIS CLINIQUES

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

On a démontré l'efficacité du chlorhydrate de cétirizine pour soulager les symptômes qui accompagnent la rhinite allergique saisonnière, la rhinite allergique apériodique et l'urticaire idiopathique chronique au cours d'essais cliniques multicentriques à double insu, avec répartition aléatoire et contrôlés par placebo. Les essais cliniques n'ont démontré qu'un faible effet anticholinergique. Rien ne permet de conclure à la possibilité d'une tolérance aux effets antihistaminiques ou antiallergiques du chlorhydrate de cétirizine, ni que son emploi puisse engendrer un abus ou une dépendance.

À l'issue d'évaluations objectives et subjectives des effets du chlorhydrate de cétirizine pratiquées chez des volontaires adultes en bonne santé, on n'a pas décelé de différence significative, par rapport au placebo, lors de l'administration 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.

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 toutes les 8 heures, n'a pas allongé l'intervalle QTc. Par ailleurs, la cétirizine n'a pas modifié de façon notable la pharmacocinétique du kétoconazole ni de l'érythromycine; inversement, ces deux composés n'ont pas modifié celle de la cétirizine.

Trois essais cliniques bien contrôlés ont évalué les effets de la cétirizine sur la congestion nasale en tant que score de symptôme individuel dans le cadre d'une constellation de symptômes associés à la rhinite allergique (évaluée chez les adultes souffrant de RAS). Il a été prouvé que la cétirizine était beaucoup plus efficace que le placebo pour l'amélioration de la congestion nasale (Day *et al.* [2001], Howarth *et al.* [1999], Hyo *et al.* [2005]).

Les données cliniques obtenues chez l'enfant montrent que la cétirizine n'allonge pas l'intervalle QTc de façon notable par rapport au placebo et aux valeurs préthérapeutiques. Ainsi, chez les 202 enfants évalués, on n'a relevé aucun allongement de l'intervalle QTc supérieur à 20 % par rapport aux valeurs initiales, et la proportion de patients présentant un allongement de 10 à 20 % s'est révélée similaire dans le groupe cétirizine et dans le groupe placebo.

L'amélioration de la qualité de vie obtenue avec le chlorhydrate de cétirizine chez les patients souffrant de rhinite allergique a été démontrée dans plusieurs études publiées ayant utilisé divers outils validés d'évaluation de la qualité de vie (voir le tableau 5). Une amélioration des domaines suivants de la qualité de vie a été observée : état physique, activités sociales et professionnelles, vitalité et fonctionnement social, problèmes pratiques, symptômes nasaux et oculaires, troubles du sommeil et troubles émotionnels.

14.2 Résultats de l'étude

TABLEAU 5

ÉTUDES CLINIQUES À DOUBLE INSU, EN GROUPES PARALLÈLES, CONTRÔLÉES PAR PLACEBO, AVEC RÉPARTITION ALÉATOIRE DES SUJETS AYANT DÉMONTRÉ UNE AMÉLIORATION DE CERTAINS DOMAINES DE LA QUALITÉ DE VIE APRÈS L'EMPLOI DE CHLORHYDRATE DE CETIRIZINE RÉGULIER À 10 mg (p. o.) (> 2 SEMAINES)

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

| Étude | Description de l'étude | Résultats |
|---------------------------------|--|---|
| | Outil validé d'évaluation de la qualité de vie utilisé : QQVR [†] | |
| Noonan MJ. <i>et al.</i> (2003) | Évaluer l'effet du HCl cétirizine à 10 mg une fois par jour sur la qualité de vie liée à la santé chez des adultes âgés de 18 à 65 ans et souffrant de rhinite allergique. Durée de l'étude : 2 semaines. Au total, 196 sujets du groupe cétirizine et 183 du groupe placebo ont terminé le traitement. Outil validé d'évaluation de la qualité de vie utilisé : QQVR [†] | Les patients du groupe cétirizine ont signalé une amélioration supérieure de la qualité de vie liée à la santé globale ($p < 0,001$) et de chacun des sept domaines du QQVR après deux semaines (de $p < 0,05$ à $p < 0,001$), comparativement aux patients du groupe placebo. |

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

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

14.3 Études de biodisponibilité comparatives

Une étude de biodisponibilité comparative a été effectuée chez des volontaires en bonne santé. La vitesse et le degré d'absorption de la cétirizine ont été mesurés et comparés après l'administration d'une dose orale unique (2 comprimés x 10 mg) d'APO-CETIRIZINE (chlorhydrate de cétirizine) en comprimés à 10 mg (Apotex inc.) et de REACTINE^{MD} (chlorhydrate de cétirizine) en comprimés de 10 mg (Pfizer Canada inc.).

| Résumé des études de biodisponibilité comparative Chlorhydrate de cétirizine (une dose unique de 20 mg : 2 comprimés x 10 mg) Données d'observation Moyenne géométrique[#] Moyenne arithmétique (CV %) | | | |
|--|-----------------|-----------------------|--|
| Paramètre | APO-CETIRIZINE* | REACTINE [†] | Rapport des moyennes géométriques (%) [#] |
| ASct | 4 277 | 4 439 | 96,3 |

| Résumé des études de biodisponibilité comparative Chlorhydrate de cétirizine (une dose unique de 20 mg : 2 comprimés x 10 mg) Données d'observation Moyenne géométrique[#] Moyenne arithmétique (CV %) | | | |
|--|---------------------|---------------------|-------|
| (ng·h/mL) | 4 349 (18) | 4 513 (18) | |
| ASC _{inf} (ng·h/mL) | 4 561 4 630 (17) | 4 716 4 793 (18) | 96,7 |
| C _{max} (ng/mL) | 596 607 (20) | 571 582 (19) | 104,4 |
| T _{max} [§] (h) | 1,05 (43) | 1,15 (49) | |
| T _½ [§] (h) | 6,95 (16) | 7,12 (15) | |
| * APO-CETIRIZINE (chlorhydrate de cétirizine) en comprimés de 10 mg (Apotex inc.). † REACTINE (chlorhydrate de cétirizine) en comprimés à 10 mg (Pfizer Canada inc.) a été acheté au Canada. § Exprimé en moyenne arithmétique (CV %) seulement. # Basé sur la moyenne des moindres carrés (seulement s'il y a lieu). | | | |

15 MICROBIOLOGIE

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

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale :

Études sur la toxicité aiguë

1. Rongeurs

On a administré du chlorhydrate de cétirizine par voie orale ou intraveineuse à 10 animaux à jeun, de chaque sexe, pour chaque dose. On a observé les signes cliniques, la consommation d'aliments et le taux de mortalité pendant 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 6 résume les résultats obtenus à l'issue des études menées chez les rongeurs et portant sur la toxicité aiguë.

TABLEAU 6
RÉSUMÉ DES ÉTUDES DE TOXICITÉ AIGUË MENÉES CHEZ LES RONGEURS

| 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 (305-1 175) | 66 (58-96) | 10,65 |
| | F | 237 | 42 | 865 (553-1 353) | 70 (61-82) | 12,36 |
| Souris (NMRI) | M | 237 | 240 | 600 (375-1 391) | 336 (301-476) | 1,79 |
| | F | 100 | 240 | 752 (432-5 114) | 301 (264-366) | 2,5 |

* 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. Les signes cliniques, la consommation d'aliments et le taux de mortalité ont été observés pendant 14 jours.

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 salivation et une 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 était 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 l'excipient correspondant.

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 ajout 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 des hépatocytes périacineux 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 des hépatocytes périacineux est survenue chez 3 souris seulement (2 mâles et 1 femelle) à la dose de 160 mg/kg administrée par gavage.

2. Étude de 4 semaines chez la souris

L'administration de chlorhydrate de cétirizine dans les aliments à des souris (16 de chaque sexe par dose) à raison de 1, 3, 9, 27 et 81 mg/kg/jour pendant 4 semaines a entraîné des altérations hépatiques qui se sont révélées plus prononcées 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 du taux sérique de triglycérides 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 ou 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 chez 5 mâles sur 10 ayant reçu la dose de 9 mg/kg/jour.

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

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

Après une période de rétablissement de 4 semaines, les paramètres biochimiques sériques, 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 essentiellement similaires à ceux obtenus chez les témoins. Même s'ils étaient encore apparents à ce moment-là, les gains de poids hépatiques de même que les observations

hépatiques macroscopiques et microscopiques ont indiqué une tendance à la réversibilité. 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 ajout 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 des hépatocytes périacineux 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 avaient tendance à être plus graves lors de l'administration du médicament dans les aliments.

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

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

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

Au cours d'une étude chez des rats (16 rats de chaque sexe par dose), l'administration de chlorhydrate de cétirizine dans les aliments à raison de 2, 6, 18, 54 ou 160 mg/kg/jour pendant 4 semaines a entraîné des altérations hépatiques qui se sont révélées plus prononcées chez les mâles que chez les femelles, comme dans le cas des études par voie orale (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 mg/kg (94,3 %), 54 mg/kg (94,7 %) et 160 mg/kg (92,1 %) 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 augmentation minime de la cellularité 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 associée.

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

Afin de déterminer la réversibilité des altérations hépatiques chez le rat, on a administré du chlorhydrate de cétirizine à des mâles et à des femelles (30 de chaque sexe par dose) en l'ajoutant aux aliments, à raison de 40 ou 160 mg/kg/jour, pendant 4 semaines suivies d'une période de rétablissement de 4 et de 13 semaines, respectivement. Après 4 semaines de traitement avec le chlorhydrate de cétirizine, on a observé des altérations hépatiques ou des altérations apparentées, semblables à celles que l'on avait observées dans les études antérieures sur la toxicité chez le rat. Après la période de rétablissement de 4 semaines, on a évalué les paramètres biochimiques sériques, 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 indique donc une réversibilité de tous les effets hépatiques ou apparentés.

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

L'administration orale par gavage du 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 sériques (après 3 mois de traitement) et une stéatose hépatique. Les altérations étaient moins prononcées après 6 mois qu'après 3 mois; de plus, les mâles ont été affectés dans une plus large mesure 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 la dose de 25 mg/kg et chez 3 mâles et 1 femelle ayant reçu la dose de 75 mg/kg, on a observé une stéatose hépatique de degré minime à léger. La stéatose a été associée à une légère baisse du taux sérique de triglycérides 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 qu'une légère prolifération du REL chez 1 femelle traitée.

9. Étude de 1 mois chez le chien

On a administré du chlorhydrate de cétirizine par voie orale (capsules) à des chiens beagles (3 de chaque sexe par dose) à raison de 15, 45 ou 135 mg/kg/jour pendant 1 mois. Aux doses de 15 et de 45 mg, les animaux ont bien toléré le chlorhydrate de cétirizine. On n'a noté qu'une légère augmentation de la fréquence des 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, une salivation, 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 sérique moyenne de phosphatase alcaline et une légère augmentation des alpha-2-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 ophtalmoscopiques, 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 (des animaux ayant été sacrifiés en cours d'étude, après 3 mois), on a administré du chlorhydrate de cétirizine par voie orale (capsules) à des chiens beagles (5 de chaque sexe par dose) à raison de 8, 25 ou 75 mg/kg/jour. À la dose de 8 mg/kg administrée durant 6 mois, ce qui représente 20 fois la DCMP, les chiens ont bien toléré le chlorhydrate de cétirizine; on n'a observé qu'une très légère hausse de la fréquence des vomissements (0,8 %) par rapport aux témoins (0,3 %). Aux doses de 25 et de 75 mg/kg, soit 62,5 et 187,5 fois la DCMP, le chlorhydrate de cétirizine a entraîné une hausse de la fréquence des vomissements, soit 1,6 % et 4,0 %, respectivement, ainsi qu'une baisse du gain pondéral chez les femelles, soit 27 % et 47 %, respectivement, après 27 semaines de traitement. En outre, à la dose de 75 mg/kg, 1 chien mâle est mort, un deuxième devenu moribond a été sacrifié au cours de l'étude. L'examen histopathologique des tissus n'a révélé aucune lésion associée au traitement.

11. Étude de 2 semaines chez le singe

Au cours d'une étude d'une durée de 2 semaines, on a administré du chlorhydrate de cétirizine par voie orale (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 signalé des

vomissements, une salivation 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 la dose de 50 mg/kg (124 g) et un autre, celle de 100 mg/kg (183 g), ont également perdu du poids au cours du traitement. Les examens histopathologiques ont révélé une infiltration graisseuse minime à modérée des hépatocytes centrolobulaires chez les 2 singes ayant reçu la dose de 200 mg/kg.

12. Étude de 4 semaines chez le singe

Au cours d'une étude de 4 semaines, on a administré du chlorhydrate de cétirizine par voie orale (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 la dose de 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 devenue moribonde qui recevait la dose de 150 mg/kg a été sacrifiée le 22^e jour du traitement. Cet animal présentait un état d'affaiblissement physique; il avait nettement réduit sa consommation d'aliments et présentait un amaigrissement global de 622 g. On a également décelé une hausse des taux sériques d'urée, d'ALT et d'AST, une baisse des taux sériques de calcium et de triglycérides, ainsi qu'un ralentissement de la fréquence cardiaque, associé à une arythmie sinusale marquée d'après un ECG effectué juste avant de sacrifier l'animal. On n'a décelé aucune anomalie microscopique liée au traitement. Chez la plupart des singes ayant reçu la dose de 150 mg/kg, on a enregistré 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 dans les groupes traités aux doses de 50 ou 150 mg/kg et une hausse du taux de triglycérides dans le groupe traité avec la dose de 150 mg/kg. On n'a décelé aucune altération du degré d'activité des enzymes microsomiques hépatiques ni aucune anomalie microscopique attribuable au traitement.

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

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

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

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

Cancérogénicité :

1. Étude de 2 ans chez la souris

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

2. Étude de 2 ans chez le rat

L'administration de chlorhydrate de cétirizine dans les aliments à des rats (50 de chaque sexe par dose) à raison de 3, 8 ou 20 mg/kg/jour pendant 104 semaines n'a montré aucun potentiel carcinogène; ces doses sont 50 fois supérieures à la dose clinique 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 des dépôts graisseux 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.

Mutagénicité

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

Toxicologie pour la reproduction et le développement :

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

On a administré du chlorhydrate de cétirizine par voie orale (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 pas plus que sur le développement des ratons de 2 générations après l'administration de doses allant jusqu'à 16 mg/kg, soit 40 fois la dose clinique maximale présumée (DCMP) qui est de 20 mg.

2. Tératologie

- a. Étude de tératologie chez la souris :** On a administré du chlorhydrate de cétirizine par voie orale (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 du chlorhydrate de cétirizine par voie orale (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 pour les doses de 8 et de 25 mg/kg, 26 rates par dose pour les doses de 75 et de 225 mg/kg et 26 rates dans le groupe témoin) du 6^e au 15^e jour de la gestation. Le chlorhydrate de cétirizine n'a eu aucun effet tératogène. La fréquence des malformations majeures 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 (1 225 à 2 800 fœtus) ne comportaient aucun cas d'agnathie ni de microphthalmie (rapport n° T-27). En revanche, ce genre de malformation a été signalé à une 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, même si cela n'a pas été clairement établi. À la dose de 8 mg/kg, la fréquence des cas de réduction de l'ossification des os pariétaux, de l'os interpariétal et de l'os hyoïde de la tête était légèrement plus élevée que celle observée chez les animaux témoins, mais était considérée comme étant dans les limites normales de variabilité.
- c. Étude de tératologie chez le lapin :** On a administré du chlorhydrate de cétirizine par voie orale (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 pour la dose de 135 mg/kg et 17 lapines dans le groupe témoin) du 6^e jour au 18^e jour de la gestation. Le chlorhydrate de cétirizine n'a eu aucun effet tératogène. La dose sans effet toxique maternel ni embryo-fœtal était de 15 mg/kg; 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 le chlorhydrate de cétirizine ne se sont pas révélées proportionnelles à la dose. En outre, ce genre d'anomalie est connue pour survenir

de façon spontanée dans les populations d'animaux non traités. De plus, un bon nombre des anomalies observées se sont produites chez de petits fœtus, à des doses associées à un effet toxique pour la mère. Par conséquent, on ne peut pas éliminer la possibilité d'une relation claire de cause à effet avec le chlorhydrate de cétirizine.

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

On a administré du chlorhydrate de cétirizine par voie orale (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, le chlorhydrate de cétirizine administré 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, le chlorhydrate de cétirizine a été associé à des effets légers chez la mère et à une baisse du poids moyen des nouveau-nés du 4^e au 21^e jour de l'allaitement.

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 du taux de triglycérides sériques 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 réponse pharmacologique plutôt que toxicologique au traitement par le chlorhydrate de cétirizine en comprimés. Les signes d'hépatotoxicité, soit la stéatose et la nécrose hépatiques ainsi que l'altération des paramètres biochimiques, semblent être liés à un métabolisme hépatique marqué du chlorhydrate de cétirizine en comprimés chez le rongeur. On a calculé que la marge d'innocuité nécessaire pour éviter tout effet hépatotoxique chez le rongeur se situait 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 le chlorhydrate de cétirizine par voie orale pendant 1 mois à des doses allant jusqu'à 338 fois la DCMP ou à des doses allant jusqu'à 188 et 150 fois la DCMP administrées durant 6 mois et 1 an, respectivement. On n'a pas observé non plus d'altération hépatique chez des singes de l'espèce *Macaca cynomolgus* après l'administration de chlorhydrate de cétirizine pendant 1 mois et 1 an à des doses équivalant à 375 et 112,5 fois la DCMP, respectivement.

L'administration de chlorhydrate de cétirizine dans les aliments à des souris à des doses allant jusqu'à 16 mg/kg/jour, soit 40 fois la DCMP et à des rats à des doses allant jusqu'à

20 mg/kg/jour, soit 50 fois la DCMP, pendant 104 semaines, n'a révélé aucun signe de potentiel carcinogène.

Une nouvelle analyse récente des données n'a révélé aucun effet indésirable sur la viabilité embryo-fœtale, 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 touchant le développement menées chez le rat (225 mg/kg/jour, soit 563 fois la dose clinique maximale étudiée chez l'humain), chez le lapin (135 mg/kg/jour, soit 338 fois la dose clinique maximale étudiée chez l'humain) et chez la souris (96 mg/kg/jour, soit 240 fois la dose clinique maximale étudiée chez l'humain).

La cétirizine est un métabolite majeur de l'hydroxyzine chez l'humain (50 mg d'hydroxyzine = 20 mg de cétirizine). L'expérience de longue durée sur l'hydroxyzine fournit donc aussi une indication de l'innocuité de la cétirizine durant la grossesse. En 30 ans d'usage clinique, l'hydroxyzine n'a été associée à aucune hausse du taux de malformations congénitales chez l'humain, quelles qu'elles soient, au-delà de la fréquence prévisible apparaissant spontanément. Par conséquent, l'humain a été exposé à la cétirizine pendant plus de 30 ans sans que l'on puisse observer le moindre signe d'effet tératogène relié à ce composé ou à sa molécule mère, l'hydroxyzine. Les effets de l'hydroxyzine chez l'humain 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 rhésus est sujette aux avortements. L'absence de témoins comparatifs et le fait que l'étude n'ait été menée que sur 5 animaux excluent la possibilité d'établir quelque lien de causalité que ce soit avec l'hydroxyzine.

17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN

1. Monographie de REACTINE^{MD} (comprimés de chlorhydrate de cétirizine à 5 mg et 10 mg), de REACTINE VIT-DISSOUS[®] Formule junior, (comprimés orodispersibles de chlorhydrate de cétirizine à 10 mg), de REACTINE^{MD} Dissolution rapide, (comprimés orodispersibles de chlorhydrate de cétirizine à 10 mg), de Gélules REACTINE^{MD} Allergies, (Capsules de chlorhydrate de cétirizine à 10 mg), REACTINE^{MD}, (Sirop de chlorhydrate de cétirizine à 5 mg/5 mL), REACTINE^{MD} Allergies, (Sirop de chlorhydrate de cétirizine à 5 mg/5 mL). Numéro de contrôle de la présentation : 275437. Soins-santé grand public McNeil, une division de Johnson & Johnson Inc. (15 décembre 2023)

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

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

APO-CETIRIZINE

Chlorhydrate de cétirizine en comprimés

5 mg et 10 mg

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **APO-CETIRIZINE**. 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 d'**APO-CETIRIZINE**.

Pour quoi APO-CETIRIZINE est-il utilisé?

Adultes et enfants de 12 ans et plus : APO-CETIRIZINE est indiqué pour le soulagement rapide des symptômes nasaux et non nasaux causés par les allergies saisonnières (rhume des foins : arbres, plantes herbacées, pollen et herbe à poux) et les allergies annuelles (poussière, phanères d'animaux, moisissure), y compris : éternuements, écoulement nasal, écoulement postnasal, congestion/obstruction nasale, picotements oculaires, larmoiement, démangeaison au nez/à la gorge, et démangeaison et urticaire dues aux réactions allergiques cutanées.

Comment APO-CETIRIZINE 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 graminées, les phanères d'animaux ou encore la moisissure. Lorsque le corps est exposé à ces allergènes, il produit une substance appelée histamine qui va se fixer à des récepteurs spécifiques dans la peau et d'autres tissus du corps. Ce phénomène provoque les picotements oculaires, le larmoiement, les éternuements et l'écoulement nasal. Ce produit contribue à soulager les symptômes d'allergies en bloquant les récepteurs histaminiques avant que l'histamine s'y fixe, prévenant ou réduisant ainsi bon nombre des symptômes de réaction allergique. Il possède aussi des propriétés anti-inflammatoires qui aident à réduire l'enflure et les symptômes connexes, y compris la rougeur et l'urticaire (boutons ou marques rouges qui démangent sur la peau).

Ce produit soulage rapidement et efficacement vos pires symptômes d'allergies pendant 24 heures.

Quels sont les ingrédients dans APO-CETIRIZINE?

Ingrédient médicinaux : Chlorhydrate de cétirizine

Ingrédients non médicinaux : Amidon de maïs, cellulose microcristalline, cire de carnauba,

dioxyde de titane, hydroxypropylméthylcellulose, lactose, polydextrose, polyéthylène glycol et stéarate de magnésium.

APO-CETIRIZINE est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Comprimés : 5 mg et à 10 mg. Des comprimés à 20 mg sont offerts sur ordonnance.

Ne prenez pas APO-CETIRIZINE si :

- vous présentez une insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine inférieure à 10 mL/min);
- vous êtes hypersensible à ce médicament, à sa molécule mère, à l'hydroxyzine ou aux dérivés de la pipérazine;
- vous êtes hypersensible à tout autre ingrédient de ce produit (voir la liste des ingrédients ci-dessus);
- vous prenez aussi l'un des médicaments suivants : médicaments contre l'anxiété, aide-sommeil, antihistaminiques, antidépresseurs, relaxants musculaires ou analgésiques sur ordonnance.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre APO-CETIRIZINE, 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 :

- grossesse ou allaitement;
- maladie du foie ou des reins.

Autres mises en garde à connaître :

- En cas d'apparition de signes et symptômes, comme des petits boutons, accompagnés ou non de fièvre ou de rougeur, interrompre le traitement par la cétirizine et consulter un médecin.
- En présence de somnolence à l'emploi d'APO-CETIRIZINE, 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 APO-CETIRIZINE :

Ne pas utiliser ce produit en même temps que des substances sédatives comme l'alcool ou certains médicaments, notamment : médicaments contre l'anxiété, aide-sommeil, antihistaminiques, antidépresseurs, relaxants musculaires ou analgésiques sur ordonnance.

Comment prendre APO-CETIRIZINE :

Les comprimés peuvent être pris avec ou sans aliments. NE PAS DÉPASSER LA DOSE RECOMMANDÉE. Usage prolongé sur l'avis d'un médecin seulement. À moins d'avis contraire du médecin, ne pas administrer aux enfants pendant plus de 14 jours.

Dose habituelle :

Enfants de 12 ans et plus et adultes de moins de 65 ans : Un ou deux comprimés à 5 mg (Régulier) ou un comprimé à 10 mg (Extra fort) une fois par jour.

À moins d'avis contraire du médecin, ne pas administrer APO-CETIRIZINE à un enfant de moins de 12 ans.

Adultes de 65 ans et plus : Prendre APO-CETIRIZINE en comprimés à 5 mg, une fois par jour, ou consulter un médecin en cas de doute sur la posologie.

Si vous n'obtenez pas les résultats escomptés, consultez votre médecin. APO-CETIRIZINE est offert en concentrations de 5 mg et de 10 mg. Les comprimés APO-CETIRIZINE à 20 mg sont offerts sur ordonnance uniquement; veuillez consulter votre médecin. Vous et votre médecin pourrez déterminer la dose qui vous convient le mieux.

Surdosage :

On a signalé des cas de surdosage avec ce produit. Les symptômes signalés après l'ingestion d'une surdose au moins 5 fois supérieure à la dose quotidienne recommandée sont : confusion, diarrhée, étourdissements, somnolence, mal de tête, fatigue, sensation d'inconfort, dilatation excessive de la pupille, démangeaisons, agitation, sédation, diminution du niveau de conscience, battements de cœur rapides, hypertension, tremblements et incapacité à uriner. De l'hyperactivité et une léthargie sévère ont été observées chez les enfants.

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop d'APO-CETIRIZINE, 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. Informer le personnel de tout autre médicament que vous avez pris. NE JAMAIS PROVOQUER DE VOMISSEMENTS 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 APO-CETIRIZINE?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez APO-CETIRIZINE. 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 à APO-CETIRIZINE sont les maux de tête, la somnolence et la sécheresse buccale. Si ces effets secondaires ne disparaissent pas, consulter votre médecin ou votre pharmacien.

| Effets secondaires graves et mesures à prendre | | | |
|---|---|-------------------|---|
| Symptôme / effet | Consultez votre professionnel de la santé | | Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement |
| | Seulement si l'effet est grave | Dans tous les cas | |
| RARE | | | |
| Agitation et augmentation des Mouvements du corps | | | √ |
| Difficulté à uriner | | | √ |
| Nouvelle éruption ou démangeaisons après l'arrêt du médicament | | | √ |
| Insuffisance hépatique (inflammation du foie, apparition d'ictère, c.-à-d. 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'un 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/declaration-effets-indesirables.html](https://www.canada.ca/fr/sante-canada/declaration-effets-indesirables.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 :

Entreposer à la température ambiante de 15 à 30°C. Protéger de l'humidité.

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

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

- 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 (<http://www.apotex.com/ca/fr/products>), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-667-4708.

Le présent dépliant a été rédigé par Apotex Inc., Toronto (Ontario), M9L 1T9.

Dernière révision : 24 juin 2024