

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

Pr AG-Cetirizine

Comprimés de chlorhydrate de cétirizine

Comprimés, 20 mg, voie orale

USP

Inhibiteur des récepteurs H1 de l'histamine

Angita Pharma Inc.
1310 rue Nobel
Boucherville, Québec
J4B 5H3, Canada

Date d'approbation initiale :
04 février 2022
Date de révision :
le 10 septembre 2025

Numéro de contrôle de la présentation : 298311

TABLE DES MATIÈRES

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

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	8
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 dans les essais cliniques.....	9
8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques (< 1 %) ..	11
8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives	11
8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché	11

9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	11
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses	11
9.3	Interactions médicament-comportement	12
9.4	Interactions médicament-médicament	12
9.5	Interactions médicament-aliment	12
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	12
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire	13
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	13
10.1	Mode d'action	13
10.2	Pharmacodynamie.....	13
10.3	Pharmacocinétique.....	18
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT.....	19
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	19
	PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES.....	20
13	INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES	20
14	ESSAIS CLINIQUES.....	20
14.1	Essais cliniques par indication.....	20
14.3	Études de biodisponibilité comparatives	22
15	MICROBIOLOGIE.....	23
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	23
17	MONOGRAPHIE DE PRODUIT DE SOUTIEN	25
	RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT.....	26

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1. INDICATIONS

Adultes et enfants de 12 ans et plus : AG-Cétirizine 20 mg (comprimés de chlorhydrate de cétirizine) est indiqué :

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

1.1 Enfants

Enfants (moins de 12 ans) : AG-Cétirizine (20 mg) n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 12 ans, car leur innocuité et leur efficacité n'ont pas été établies dans ce groupe d'âge.

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 entraîne des différences en matière d'innocuité ou d'efficacité, et une brève description est fournie aux sections appropriées (voir Mises en garde et précautions, Populations particulières – Personnes âgées). AG-Cétirizine à 20 mg n'est pas recommandé chez les patients de 65 ans et plus. La dose initiale recommandée est de 5 mg une fois par jour.

2. CONTRE-INDICATIONS

AG-Cétirizine (chlorhydrate de cétirizine) est contre-indiqué chez les patients hypersensibles à ce médicament ou à sa molécule-mère, l'hydroxyzine, aux dérivés de la pipérazine, ou à tout autre ingrédient de la préparation; et chez les patients souffrant d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/min).

4. POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

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

4.2 Dose recommandée et modification posologique

Adultes et enfants de 12 ans et plus

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

Personnes âgées (65 ans et plus)

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

Insuffisance hépatique

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

Insuffisance rénale

AG-Cétirizine à 20 mg n'est pas recommandé chez les patients qui présentent une insuffisance rénale modérée. Chez ces patients, la dose initiale recommandée est de 5 mg une fois par jour.

AG-Cétirizine à 20 mg est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/min).

Enfants (moins de 12 ans)

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

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 à l'emploi du chlorhydrate de cétirizine. Les symptômes observés après un surdosage avec la cétirizine sont principalement associés aux effets sur le SNC ou aux symptômes qui pourraient suggérer un effet anticholinergique. Les effets indésirables signalés après l'ingestion d'une dose au moins 5 fois supérieure à la dose quotidienne recommandée sont : confusion, diarrhée, étourdissements, fatigue, céphalées, malaise, mydriase, prurit, agitation, sédation, somnolence, stupeur, tachycardie, hypertension, tremblements et rétention urinaire. De l'hyperactivité et une léthargie sévère ont été observées chez les enfants. En cas de surdosage aigu, on recommande le lavage d'estomac au cours des premières heures. Il s'agit par la suite d'appliquer les mesures d'appoint habituelles et d'administrer un traitement symptomatique en tenant compte de toute médication concomitante. On ne connaît aucun antidote spécifique contre le chlorhydrate de cétirizine. La dialyse ne permet pas d'éliminer efficacement le chlorhydrate de cétirizine; elle sera même

totalemment inefficace si un agent dialysable n'a pas été absorbé en même temps que le médicament. Chez les rongeurs, la dose létale minimale administrée par voie orale est au moins 590 fois plus élevée que la dose maximale étudiée en clinique.

Pour obtenir l'information la plus récente pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région ou avec le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669).

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 20 mg	amidon prégélatinisé, cire de carnauba, dioxyde de silicium colloïdal, dioxyde de titane, hypromellose, lactose monohydraté, macrogol, polyvinylpyrrolidone, stéarate de magnésium.

Description

AG-Cetirizine (chlorhydrate de cétirizine) : 20 mg de chlorhydrate de cétirizine. Les comprimés de 20 mg ne peuvent être obtenus que sur ordonnance.

AG-Cetirizine à 20 mg est présenté sous forme de comprimés blancs, pelliculés, de forme ovoïde, biconvexes, portant l'inscription « 20 » et « MG » de part et d'autre de la rainure d'un côté et sans inscription de l'autre côté.

Disponible en bouteilles de 100 comprimés.

7. MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

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

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

Insuffisance hépatique

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

Chez les patients qui présentent une dysfonction hépatique modérée ou grave, on recommande d'amorcer le traitement avec 5 mg par jour.

Activités nécessitant de la vigilance

Dans des études faisant appel à des mesures objectives, on n'a relevé aucun signe d'altération de la fonction cognitive, de la capacité motrice et du temps d'endormissement chez des volontaires en bonne santé après la prise de chlorhydrate de cétirizine à 10 mg. Cependant, au cours des essais cliniques, on a observé certains effets sur le SNC, en particulier de la somnolence. En présence de somnolence, on doit conseiller aux patients de ne pas conduire ni prendre les commandes d'une machine et d'éviter d'utiliser AG-Cétirizine avec des sédatifs, y compris l'alcool, car cela peut réduire encore davantage la vigilance et altérer encore davantage la performance du SNC (voir Interactions médicamenteuses).

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

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

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

La cétirizine est un métabolite important de l'hydroxyzine chez l'humain (50 mg d'hydroxyzine = 20 mg de cétirizine). L'expérience de longue durée sur l'hydroxyzine est donc aussi une indication de l'innocuité de la cétirizine durant la grossesse. En 30 ans d'usage clinique,

l'hydroxyzine ne s'est associée à aucune hausse du taux de malformations congénitales, quelles qu'elles soient, au-delà de la normale prévisible. Par conséquent, l'humain a été exposé à la cétirizine pendant plus de 30 ans sans que l'on puisse observer le moindre signe d'effet tératogène relié à ce composé ou à sa molécule mère. Les effets de l'hydroxyzine durant la grossesse ont fait l'objet d'une vaste étude épidémiologique (*The Collaborative Perinatal Project*). À l'issue de cette étude, on n'a observé aucune augmentation du taux de malformations congénitales consécutive à la prise d'hydroxyzine.

7.1.2 Allaitement

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

7.1.3 Enfants

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

7.1.4 Personnes âgées

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

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 6000 patients traités avec des doses quotidiennes allant de 5 à 20 mg. Les effets indésirables le plus souvent observés ont été les céphalées et la somnolence (voir paragraphe ci-dessous). La fréquence des céphalées a été similaire avec le chlorhydrate de cétirizine et le placebo. La fréquence de la somnolence accompagnant la prise de chlorhydrate de cétirizine était liée à la dose et le plus souvent légère ou modérée.

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

placebo). Le sexe et le poids des patients n'ont pas eu d'incidence sur la fréquence des effets indésirables.

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 dans les essais cliniques

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

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

Tableau 1

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

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

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

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

Troubles du système nerveux autonome : anorexie, rétention urinaire, bouffées vasomotrices,

augmentation de la salivation

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

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

Troubles endocriniens : troubles thyroïdiens

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Troubles du système réticulo-endothélial : lymphadénopathie

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

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

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

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

Conclusions de l'essai clinique

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

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Les effets indésirables suivants ont été identifiés en postcommercialisation à l'emploi de la cétirizine : vision trouble, gonflement oculaire, sensation anormale, énurésie, anomalies de la fonction hépatique (hausse des transaminases, de la phosphatase alcaline, de l'alanine aminotransférase, de l'aspartate aminotransférase, de la gamma-GT et de la bilirubine), dysfonction érectile, hallucinations, dysgueusie, dyskinésie, dystonie, troubles de mémoire, tremblements, arthralgie, rétention urinaire, éruption médicamenteuse fixe, prurit, prurit au sevrage et gain pondéral.

À la suite de la mise en marché du produit, on a également rapporté les effets indésirables suivants qui, bien que rares, peuvent être graves : anémie hémolytique, thrombopénie, dyskinésie bucco-faciale, hypotension grave, anaphylaxie, hépatite [y compris lésion hépatique d'origine médicamenteuse et d'autres types d'hépatite non infectieuse], glomérulonéphrite, accouchement d'un enfant mort-né, cholostase et pustulose exanthémique aiguë généralisée. De plus, on a signalé les effets indésirables suivants dans des cas isolés : convulsions, syncope, agressivité et hypersensibilité.

9. INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSE

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

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

Ce médicament ne doit pas être utilisé en même temps que des substances sédatives comme

l'alcool ou certains médicaments, tels les médicaments contre l'anxiété, les aide-sommeil, les antihistaminiques, les antidépresseurs, les relaxants musculaires ou les analgésiques sur ordonnance, à cause du risque d'interactions.

9.3 Interactions médicament-comportement

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

9.4 Interactions médicament-médicament

On n'a pas observé d'interactions médicamenteuses d'importance clinique avec la théophylline, la pseudoéphédrine, la cimétidine, l'érythromycine et le kétoconazole. D'après les données épidémiologiques, on ne devrait pas s'attendre à une interaction avec d'autres macrolides ou d'autres antifongiques imidazolés. Dans les essais cliniques, la prise de chlorhydrate de cétirizine avec les agents suivants a été bien tolérée : bêta-adrénergiques, anti-inflammatoires non stéroïdiens, contraceptifs oraux, analgésiques narcotiques, corticostéroïdes, inhibiteurs des récepteurs H₂, céphalosporines, pénicillines, hormones thyroïdiennes et diurétiques thiazidiques. En présence de somnolence, éviter d'utiliser AG-Cétirizine à 20 mg avec des sédatifs, car cela peut réduire encore davantage la vigilance et altérer encore davantage la performance du SNC (voir Activités nécessitant de la vigilance).

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

9.5 Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

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

9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

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

10. PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

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

10.2 Pharmacodynamie

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

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

Des études menées chez des volontaires en bonne santé montrent que des doses de 5 à 20 mg de chlorhydrate de cétirizine inhibent de façon marquée les papules et l'érythème cutané provoqués par l'injection intradermique d'histamine. Le début de l'effet coïncide avec la concentration plasmatique maximale et un effet significatif persiste pendant au moins 24

heures après une dose unique. Le chlorhydrate de cétirizine inhibe également l'effet de l'injection intradermique de divers autres médiateurs ou libérateurs de l'histamine, comme c'est le cas dans l'urticaire par hypersensibilité au froid.

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

Des études menées chez des sujets en bonne santé où l'on a procédé à l'évaluation objective de la capacité psychomotrice ont montré que le chlorhydrate de cétirizine, à des doses allant jusqu'à 20 mg, n'entraîne pas d'altération significative des résultats de l'évaluation répétée du temps d'endormissement, une façon de déterminer la somnolence diurne, comparativement à un placebo. Par contre, 25 mg d'hydroxyzine ont entraîné une baisse statistiquement significative du temps d'endormissement. Selon l'épreuve par stimulation lumineuse intermittente permettant d'évaluer la vigilance, le chlorhydrate de cétirizine n'a entraîné aucune altération significative, alors que l'hydroxyzine a réduit la vigilance de façon significative. Au cours de cette étude, 10 et 20 mg de chlorhydrate de cétirizine et 25 mg d'hydroxyzine ont démontré un effet antihistaminique équivalent d'après le taux d'inhibition de la réaction cutanée à l'histamine.

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

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

Protocole 90CK16-0497 : On n'a pas relevé de différence statistiquement significative entre les traitements en ce qui a trait à l'intervalle QT_c 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 est compatible avec les jours d'administration, comme l'indique l'absence d'interaction statistiquement significative entre le traitement dans son ensemble et chaque jour d'administration pour chacun des trois paramètres. Ceci suggère que, pendant les sept premiers jours de traitement, la cétirizine est dépourvue d'effet précoce et passager, et également, d'effet cumulatif plus tardif. D'autre part, 1, 2, 4 et 6 heures après l'administration, les intervalles QTc, QT et RR n'ont pas présenté de différence significative par rapport aux chiffres préthérapeutiques. Ceci indique qu'une dose de cétirizine n'a pas d'effet marqué sur l'intervalle QT ni sur la fréquence cardiaque par rapport au placebo, quelle que soit l'heure après l'administration, pendant sept jours de traitement. La concentration plasmatique en fonction du temps est proportionnelle à la dose.

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

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

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

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

Après 5 jours d'administration de cétirizine seule et d'érythromycine seule, la variation

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

Durant le traitement par la cétirizine seule, aucun sujet n'a présenté d'allongement de 10 % de l'intervalle QT_c de Hodges par rapport au chiffre initial. Par contre, 8 sujets ont connu au moins un allongement de 10 % ou plus : 2 sujets (13,3 %) pendant le traitement par l'érythromycine seule, 2 sujets (14,3 %) durant le traitement d'association suivant la cétirizine, et 4 sujets (26,7 %) durant le traitement d'association suivant l'érythromycine. L'allongement maximal, tous sujets confondus, a atteint 17,8 % et s'est produit dans le groupe de traitement par l'érythromycine seule. On n'a pas observé d'interaction pharmacocinétique notable entre la cétirizine et l'érythromycine à la suite de leur administration concomitante pour la gamme thérapeutique et les protocoles étudiés.

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

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

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

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

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

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

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

En ce qui a trait à l'effet de la cétirizine seule sur l'intervalle QT_c dans les études d'interaction, on a observé une légère diminution sans portée clinique dans l'étude consacrée à l'érythromycine et à la cétirizine, et une légère augmentation de cet intervalle, également sans portée clinique, dans l'étude consacrée à la cétirizine et au kétoconazole. Toutefois, cette petite augmentation peut provenir d'autres facteurs. Par exemple, dans l'étude 0497, on a également observé une petite augmentation de l'intervalle QT_c avec le placebo. Pour faciliter la comparaison des données de l'étude portant sur les doses de 20 à 60 mg de cétirizine (protocole d'étude 90CK16-0497) et celles des deux études sur les interactions, on a procédé à une analyse avec la formule de Hodges pour l'intervalle QT_c et on s'est servi de modèles

statistiques semblables à ceux employés dans les études sur les interactions. À l'issue de cette analyse, on a obtenu des augmentations de l'intervalle QT_c de 5,4 ms pour le placebo, de 3,0 ms pour la dose de 20 mg de cétirizine, et de 7,3 ms pour celle de 60 mg à la fin des sept jours de traitement. On a relevé dans tous les groupes, y compris dans les groupes témoins, un raccourcissement de l'intervalle RR. L'augmentation associée au placebo laisse entendre que d'autres facteurs peuvent influencer l'intervalle QT_c, comme le déconditionnement pendant le confinement, qui est essentiellement un effet du temps.

10.3 Pharmacocinétique

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

	C_{max} (ng/ml)	T_{max} (h)	t_½ (h)	ASC (ng.h/ml)	Taux de récupération urinaire (%)
Adultes Dose unique de 10 mg Moyenne	300	1,1	8,0	2871	60

Absorption

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

Bien qu'un repas riche en lipides ne modifie pas le degré d'absorption de la cétirizine en comprimés orodispersibles (COD) (tel que mesuré par l'aire sous la courbe en fonction du temps [ASC_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.

Distribution :

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

Métabolisme :

Chez l'adulte, le chlorhydrate de cétirizine ne subit pas une biotransformation aussi importante

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

Élimination

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

Populations particulières et états pathologiques

- **Personnes âgées:** La clairance du chlorhydrate de cétirizine est abaissée chez les personnes âgées mais seulement de façon proportionnelle à la baisse de la clairance de la créatinine. Par exemple, chez 16 patients dont l'âge moyen était de 77 ans, la demi-vie a augmenté à 12 heures. Au cours d'un essai clinique mené chez 59 patients âgés de 60 à 82 ans, on a mesuré la concentration plasmatique de chlorhydrate de cétirizine après l'administration d'une dose quotidienne de 10 mg pendant 3 semaines. On n'a décelé aucune accumulation inhabituelle de chlorhydrate de cétirizine.
- **Insuffisance rénale/hépatique :** En présence d'une insuffisance rénale ou hépatique légère ou modérée, la clairance totale du chlorhydrate de cétirizine est diminuée et l'ASC et la demi-vie peuvent être doublées ou triplées. La clairance du médicament diminue proportionnellement à la baisse de la créatinine. L'hémodialyse n'influence pas le taux plasmatique. La demi-vie d'élimination plasmatique chez les patients en dialyse est d'approximativement 20 heures et l'ASC, multipliée par trois environ.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Mode de conservation recommandé : Conserver entre 15-25 °C.

12. INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Ne s'applique pas.

PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

13. INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre :

- chlorhydrate de cétirizine (USP)
- dichlorhydrate de cétirizine (Ph. Eur.)

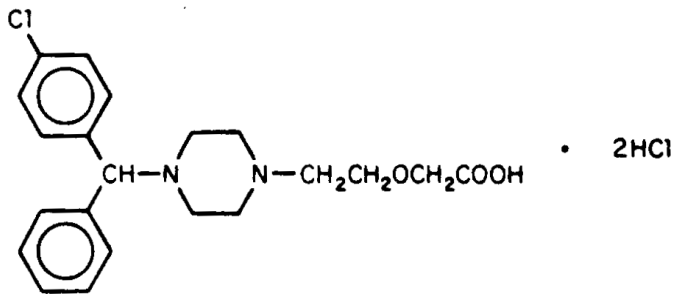
Nom chimique :

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

Formule moléculaire et masse moléculaire :

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

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques :

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

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Essais cliniques par indication

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

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

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

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

TABLEAU 3

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

Étude	Description de l'étude	Résultats
Bousquet J. et coll. (1996)	Déterminer l'effet du HCl cétirizine à 10 mg sur la qualité de vie de patients souffrant de rhinite allergique. Durée de l'étude : 6 semaines. Au total, 122 sujets du groupe cétirizine et 126 du groupe placebo ont terminé le traitement. Outil validé d'évaluation de la qualité de vie : SF-36*.	La qualité de vie et les symptômes nasaux ont été évalués à l'aide du questionnaire SF-36 après 1 et 6 semaines de traitement. Après 6 semaines, le pourcentage de journées sans rhinite ou avec rhinite légère était significativement plus élevé dans le groupe cétirizine que dans le groupe placebo. La cétirizine a amélioré les neuf dimensions de la qualité de vie (de $p = 0,01$ à $p < 0,0001$) après 1 et 6 semaines de traitement.

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

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

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

14.3 Études de biodisponibilité comparatives

Une étude comparative de biodisponibilité en double aveugle, équilibrée, randomisée, à deux traitements, deux séquences, deux périodes, croisée, à dose unique, d'AG-Cétirizine (comprimés de chlorhydrate de cétirizine) 20 mg (Angita Pharma Inc.) et PrREACTINE® (comprimés de chlorhydrate de cétirizine) 20 mg (McNeil Consumer Healthcare, division de Johnson & Johnson Inc., Markham, Canada) a été menée chez 28 sujets masculins adultes en bonne santé, à jeun. Les données comparatives de biodisponibilité de 27 sujets qui ont été inclus dans l'analyse statistique sont présentées dans le tableau suivant :

TABLEAU RÉCAPITULATIF DES DONNÉES COMPARATIVES DE BIODISPONIBILITÉ

Cétirizine 1 x 20 mg Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% de CV)				
Paramètre	Test ¹	Référence ²	Rapport de moyenne géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90%
ASC _T (ng·h/mL)	6526,39 6724,27 (25,5)	6501,51 6645,42 (20,6)	100,4	97,5 – 103,4
ASC _I ³ (ng·h/mL)	6721,04 6904,68 (24,0)	6730,10 6906,17 (21,6)	99,9	97,1 – 102,7
C _{MAX} (ng/mL)	662,78 675,01 (20,3)	668,27 676,20 (17,0)	99,2	94,2 – 104,4
T _{MAX} ⁴ (h)	1,00 (0,50 – 2,00)	1,00 (0,50 – 2,50)		
T _½ ^{5,3} (h)	10,41 (13,1)	10,49 (16,1)		

¹ AG-Cétirizine (Comprimés de chlorhydrate de cétirizine), 20 mg (Angita Pharma Inc., Canada)

² PrREACTINE® Comprimés de chlorhydrate de cétirizine, 20 mg (McNeil Consumer Healthcare, division de Johnson & Johnson Inc.), acheté au Canada

³ n = 26 sujets

⁴ Exprimé sous forme de moyenne (tranche) seulement.

⁵ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% de CV) seulement.

15. MICROBIOLOGIE

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

16. TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale :

Des études de toxicité aiguë et chronique ont été menées après l'administration de la cétirizine par voies orale et intraveineuse à des rongeurs, des chiens et des singes. On a calculé que la marge d'innocuité nécessaire pour éviter tout effet hépatotoxique chez le rongeur se situe entre 20 et plus de 370 fois la dose clinique maximale présumée (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 de toxicité hépatique chez des chiens ayant reçu du chlorhydrate de cétirizine par voie orale pendant 1 mois à des doses allant jusqu'à 338 fois la DCMP ou à des doses allant jusqu'à 188 et 150 fois la DCMP administrées durant 6 mois et 1 an respectivement. On n'a pas

observé non plus d'altération hépatique chez des singes de l'espèce *Macaca cynomolgus* après l'administration de chlorhydrate de cétirizine pendant 1 mois et 1 an à des doses équivalant à 375 et 112,5 fois la DCMP, respectivement.

Cancérogénicité :

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

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

Les seuls signes décelés à l'examen au microscope, lesquels étaient de nature non carcinogène, mais reliés au traitement, étaient une tendance à la hausse de la fréquence de la vacuolisation centrolobulaire et de l'accumulation grasseuse dans le foie chez les rats mâles aux doses de 8 et de 20 mg/kg, ainsi qu'une légère hausse de la fréquence d'ulcération de la paroi non glandulaire de l'estomac chez les femelles, qui n'était pas liée à la dose.

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 :

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

On a administré du chlorhydrate de cétirizine par gavage à raison de 6, 24 et 96 mg/kg/jour à des groupes de 30 souris femelles de souche COBS CD-1 du 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.

On a administré du chlorhydrate de cétirizine par gavage à raison de 8, 25, 75 et 225 mg/kg/jour à des rates Sprague Dawley qui venaient de s'accoupler (25 et 26 animaux par dose) du 6^e au 15^e jour de la gestation. Le chlorhydrate de cétirizine n'a eu aucun effet tératogène. La dose de 25 mg/kg n'a produit aucun effet toxique sur les mères, alors que la dose n'ayant aucun effet toxique sur l'embryon ni le fœtus serait d'environ 8 mg/kg; toutefois, cette donnée n'est pas définitive. À la dose de 8 mg/kg, on a observé une légère hausse de la fréquence des cas de réduction de

l'ossification des os pariétaux, de l'os interpariétal et de l'os hyoïde de la tête par rapport aux animaux témoins. Cependant, cette fréquence s'est quand même maintenue dans les limites de la normale.

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

Une nouvelle analyse 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 pratiquées chez le rat (225 mg/kg/jour, soit 563 fois la dose clinique maximale étudiée), chez le lapin (135 mg/kg/jour, soit 338 fois la dose clinique maximale étudiée) et chez la souris (96 mg /kg/jour, soit 240 fois la dose clinique maximale étudiée).

On a administré du chlorhydrate de cétirizine par gavage à des groupes de 32 souris femelles de souche COBS CD-1 après accouplements échelonnés, à raison de 0, 6, 24 et 96 mg/kg/jour, du 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 administrée du 15^e jour de la gestation jusqu'au sevrage des petits n'a entraîné aucun effet défavorable sur la période périnatale ni sur le développement de la progéniture. À la dose de 96 mg/kg, le chlorhydrate de cétirizine a entraîné certains effets chez la mère. On a décelé également une baisse du poids des nouveau-nés du 4^e au 21^e jour de l'allaitement.

17 MONOGRAPHIE DE PRODUIT DE SOUTIEN

1. Comprimés REACTINE® à 20 mg (Comprimés 20 mg), numéro de contrôle de la présentation 286899, Monographie de produit, McNeil Consumer Healthcare, 11 octobre 2024.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

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

PrAG-Cetirizine

Comprimés de chlorhydrate de cétirizine

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

Pour quoi AG-Cetirizine est-il utilisé?

AG-Cetirizine à 20 mg est indiqué chez les adultes et les enfants de 12 ans et plus 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 et moisissure), y compris : éternuements, rhinorrhée, écoulement post-nasal, congestion/obstruction nasale, picotements oculaires, larmolement, démangeaison au nez/à la gorge, et démangeaison et urticaire dues aux réactions allergiques cutanées.

Comment AG-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 larmolement, les éternuements et l'écoulement nasal. AG-Cetirizine 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. AG-Cetirizine possède aussi des propriétés anti-inflammatoires qui aident à réduire l'inflammation et les symptômes connexes, y compris la rougeur et l'urticaire (éruptions accompagnées de démangeaisons et d'irritation).

Quels sont les ingrédients dans AG-Cetirizine?

Ingrédient médicinal : chlorhydrate de cétirizine

Ingrédients non médicinaux : amidon prégélatinisé, cire de carnauba, dioxyde de silicium colloïdal, dioxyde de titane, hypromellose, lactose monohydraté, macrogol, polyvinylpyrrolidone, stéarate de magnésium.

AG-Cetirizine est disponible sous la forme posologique suivante :

Comprimés : 20 mg

Ne prenez pas AG-Cetirizine si :

- vous êtes allergique (hypersensible) au chlorhydrate de cétirizine, à l'hydroxyzine, aux dérivés de la pipérazine ou à tout autre ingrédient d'AG-Cetirizine (voir **Quels sont les ingrédients dans AG-Cetirizine?**)
- vous souffrez d'une maladie rénale grave.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre AG-Cetirizine à 20 mg, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :

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

Autres mises en garde à connaître :

- **Réactions cutanées graves :** Des réactions cutanées graves, telles que la pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), ont été rapportées chez des patients prenant des produits contenant de la cétirizine, l'ingrédient médicamenteux présent dans AG-Cetirizine. Cette réaction peut survenir peu de temps après la prise d'AG-Cetirizine ou peut être décalée. Voir le tableau Effets secondaires graves et mesures à prendre, ci-dessous, pour plus d'informations sur cette réaction et d'autres effets secondaires graves.
- **Conduite automobile et utilisation de machines :** AG-Cetirizine peut causer de la somnolence. Attendre un moment après la prise d'AG-Cetirizine pour voir les effets avant de conduire un véhicule ou d'utiliser des machines. En présence de somnolence, ne pas conduire ni prendre les commandes de machines.

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 AG-Cetirizine :

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

Comment prendre AG-Cetirizine :

- AG-Cetirizine à 20 mg peuvent être pris avec ou sans aliments.

Dose habituelle :

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

Surdosage :

Les symptômes de surdosage incluent : confusion, diarrhée, étourdissements, somnolence, mal de tête, fatigue, sensation d'inconfort, pupille dilatée, démangeaisons, agitation, sédation, diminution du niveau de conscience, battements de cœur rapides, hypertension, tremblements et incapacité à uriner. De l'hyperactivité et une léthargie sévère ont été observées chez les enfants.

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop d'AG-Cetirizine, contactez immédiatement votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital, votre centre antipoison régional ou le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669), même en l'absence de symptômes.

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 AG-Cetirizine?

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

Les effets secondaires peuvent inclure :

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

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre ce médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
TRÈS RARE			
Agitation, agressivité		✓	
Réaction allergique : éruption cutanée, urticaire, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer			✓
Difficulté à uriner		✓	
Hallucinations : voir ou entendre des choses qui ne sont pas réelles			✓
Troubles hépatiques : jaunissement de la peau ou des yeux (jaunisse), douleur ou gonflement de la partie supérieure droite de l'estomac, nausées ou vomissements, urine foncée inhabituelle, fatigue inhabituelle		✓	
Troubles de mémoire, perte de mémoire partielle ou totale		✓	
Nouvelle éruption cutanée ou démangeaison après l'arrêt du médicament		✓	
Agitation accompagnée d'augmentation des mouvements		✓	
Réaction cutanée grave : éruption cutanée avec petits boutons rouges et rougeur dans les plis cutanés, et sur le tronc et les bras, accompagnée ou non de fièvre			✓

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 à Santé Canada des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- En consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables (<https://canada.ca/medicament-instrument-declaration>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur ; ou
- En téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage :

Conserver entre 15-25 °C. Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir plus sur AG-Cetirizine :

- Parlez-en avec votre professionnel de la santé.
- Consulter la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document se trouve sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-450-449-9272.

Le présent feuillet a été rédigé par :

Angita Pharma Inc.
1310 rue Nobel
Boucherville, Québec
J4B 5H3, Canada

Dernière révision : le 10 septembre 2025