

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

MAR-CETIRIZINE

Comprimés de chlorhydrate de cétirizine

Comprimés, 5 mg, 10 mg, voie orale

Inhibiteur des récepteurs H₁ de l'histamine

Marcan Pharmaceuticals Inc.
2, chemin Gurdwara, Suite #112
Ottawa, ON, K2E 1A2

Date d'approbation initiale :
17 JUL 2014

Date de révision :
1 AOÛ 2024

Numéro de contrôle de la présentation : 287806

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

N/A

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..... | 7 |
| 7.1.4 Personnes âgées | 7 |
| 8 EFFETS INDÉSIRABLES..... | 8 |
| 8.1 Aperçu des effets indésirables..... | 8 |
| 8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques | 8 |
| 8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – enfants..... | 10 |
| 8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques | 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 | 12 |
| 9.2 | Aperçu des interactions médicamenteuses..... | 12 |
| 9.3 | Interactions médicament-comportement | 12 |
| 9.4 | Interactions médicament-médicament | 12 |
| 9.5 | Interactions médicament-aliment | 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..... | 17 |
| 11 | ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT | 20 |
| 12 | INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION | 20 |
| PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES..... | | 21 |
| 13 | INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES | 21 |
| 14 | ESSAIS CLINIQUES | 22 |
| 14.1 | Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude..... | 22 |
| 14.2 | Résultats de l'étude | 23 |
| 14.3 | Études de biodisponibilité comparatives | 24 |
| 15 | MICROBIOLOGIE..... | 24 |
| 16 | TOXICOLOGIE NON CLINIQUE..... | 25 |
| 17 | MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN..... | 32 |
| RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT..... | | 33 |

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

Adultes et enfants de 12 ans et plus : MAR-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

Enfants (<12 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique chez les enfants de moins de 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 entraîne des différences en matière d'innocuité ou d'efficacité, et une brève description est fournie aux sections appropriées (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières – Personnes âgées](#)).

2 CONTRE-INDICATIONS

MAR-CETIRIZINE (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). 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 de Mar-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 favorisent pas la réponse escomptée, la dose peut alors être augmentée, sur prescription du médecin, jusqu'à la dose quotidienne maximale recommandée de 20 mg. Le patient peut choisir l'heure qui lui convient le mieux pour prendre son médicament, avec ou sans aliments.

Chez les patients qui présentent une dysfonction rénale ou hépatique modérée et chez les personnes âgées 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 MAR-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.

Voici les directives posologiques spécifiques selon les différentes formes pharmaceutiques de Mar-CETIRIZINE :

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

| |
|---|
| Pour 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 | Croscarmellose sodique, cellulose microcristalline, silice colloïdale, stéarate de magnésium et blanc Opadry (hydroxypropyl méthylcellulose et dioxyde de titane) |

Description

Les comprimés MAR-CETIRIZINE à 5 mg sont des comprimés blancs à blanc cassé, de forme ovale-rectangulaire, avec l'inscription « 5 » sur une face et une rainure de sécabilité sur l'autre. Offerts en flacons de 100 comprimés.

Les comprimés MAR-CETIRIZINE à 10 mg sont des comprimés blancs à blanc cassé, de forme ovale-rectangulaire, avec l'inscription « 10 » sur une face et une rainure de sécabilité sur l'autre. Offerts en flacons de 100 et 200 comprimés. Également disponibles en plaquettes alvéolées de 10, 20, 30, 48 et 84 comprimés.

Remarque : Les comprimés à 20 mg ne sont disponibles que sur ordonnance et sont offerts en flacons 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.

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 du 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 prendre les commandes d'une machine et d'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 Interactions médicamenteuses).

Conduite de véhicules et utilisation de machines

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

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 aggravé 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 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 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 du 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, la femme qui allaite devrait s'abstenir de prendre du chlorhydrate de cétirizine, sauf sur les conseils d'un médecin.

7.1.3 Enfants

À moins d'avis contraire du médecin, on ne doit pas administrer MAR-CETIRIZINE aux enfants de moins de 2 ans (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

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 [10.3 Pharmacocinétique](#)).

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

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 (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 du chlorhydrate de cétirizine était liée à la dose et le plus souvent légère ou modérée. Le profil des effets indésirables observés chez les enfants révèle une fréquence moindre de somnolence.

La fréquence de la somnolence signalée au cours d'essais contrôlés par placebo qui visaient à évaluer l'efficacité de la cétirizine ne doit pas être interprétée de manière erronée, car ces essais n'ont pas été conçus pour évaluer la somnolence ou l'absence de somnolence, et n'avaient pas la puissance nécessaire pour le faire. Plusieurs études contrôlées par placebo incluant des tests objectifs et subjectifs chez des volontaires en bonne santé ont démontré que le chlorhydrate de cétirizine, à des doses allant jusqu'à 10 mg, ne présentait pas de différences significatives par rapport au placebo pour ce qui est de l'altération du SNC et de l'exécution des tâches.

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

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.

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 CETIRIZINE (DOSE MAXIMALE DE 10 mg) CONTRÔLÉS PAR PLACEBO (Incidence en %)

| Effet indésirable | Chlorhydrate de cétirizine (n = 3260) | Placebo (n = 3061) | Différence |
|--------------------|---------------------------------------|--------------------|------------|
| 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.

TABEAU 2

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

| Effet indésirable | Chlorhydrate de cétirizine à 20 mg (n = 272) | Placebo (n = 671) | Différence |
|--------------------|--|-------------------|------------|
| Somnolence | 23,9 % | 7,7 % | 16,2 |
| 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 %) lors d'essais cliniques réalisés à l'échelle internationale 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 MAR-CETIRIZINE.

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 et 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

8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – enfants

Les effets indésirables observés chez les enfants sont de même nature que chez les adultes. On rapporte cependant une fréquence moindre de somnolence chez les enfants (3,7 % pour l'ensemble des patients comparativement à 0,84 % pour les enfants recevant le placebo) et des taux plus élevés de douleur abdominale, de pharyngite, de toux et d'épistaxis (voir 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 |

| Effet indésirable | Placebo (n = 239) | Cétirizine à 5 mg (n = 161) | Cétirizine à 10 mg (n = 144) |
|--------------------------|------------------------------|--|---|
| 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 (< 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.

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

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

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 lors de l'arrêt de la prise du médicament et gain pondéral.

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

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

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

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

9.3 Interactions médicament-comportement

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

9.4 Interactions médicament-médicament

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 le chlorhydrate de cétirizine avec des sédatifs, car cela peut réduire encore davantage la vigilance et altérer encore davantage la performance du SNC (voir Activités nécessitant de la vigilance).

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

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.

Chez des enfants âgés de 2 à 12 ans présentant des antécédents établis 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 bonne inhibition 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 d'une heure, et ses effets ont persisté durant 24 heures. Cette inhibition 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 la concentration plasmatique maximale et un effet significatif persiste pendant au moins 24 heures après une dose unique. Le chlorhydrate de cétirizine inhibe également l'effet de l'injection intradermique de divers autres médiateurs ou libérateurs de l'histamine, comme c'est le cas dans l'urticaire par hypersensibilité au froid.

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

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

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

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

Protocole 90CK16-0497 : On n'a pas relevé de différence statistiquement significative entre les traitements en ce qui a trait à l'intervalle QTc moyen avant l'administration quotidienne du médicament. Ceci indique que la prise de plusieurs doses de cétirizine, aussi bien à la dose maximale étudiée en clinique (20 mg), qu'à une dose équivalant à trois fois celle-ci (60 mg une fois par jour), n'a pas d'effet sur l'intervalle 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 QT_c comparativement à 6 sujets du groupe témoin (28,6 %). Cette différence n'est pas statistiquement significative. Les allongements les plus marqués par rapport aux chiffres initiaux ont été de 15,6 % pour le placebo, de 19,0 % pour la dose de 20 mg de cétirizine et de 15,4 % pour celle de 60 mg.

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

Protocole thérapeutique 1

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

Protocole thérapeutique 2

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

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

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

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

Protocole thérapeutique 1

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

Protocole thérapeutique 2

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

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

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

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

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

allongé l'intervalle QT_c. Par ailleurs, la cétirizine ne modifie pas de façon notable la pharmacocinétique de l'érythromycine ou du kétoconazole; inversement, ces deux composés n'ont pas d'incidence sur la pharmacocinétique de la cétirizine.

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

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

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, 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.

Le chlorhydrate de cétirizine est rapidement absorbé après l'administration par voie orale. Sa concentration plasmatique maximale après une dose de 10 mg, qui se situe à 300 ng/ml environ, est atteinte en l'espace d'une heure environ. L'administration du médicament avec des aliments en ralentit quelque peu l'absorption (C_{max} inférieure et T_{max} supérieur) mais elle n'en affecte pas la biodisponibilité d'après l'ASC. Le taux de fixation aux protéines plasmatiques est de 93 %. Le volume apparent de distribution corporelle est de 0,45 L/kg, ce qui laisse présumer qu'une large fraction du produit diffuse

par la voie extravasculaire. Sa demi-vie d'élimination plasmatique, qui est d'environ 8 heures, n'est pas modifiée par la prise de plusieurs doses. La concentration plasmatique du médicament est proportionnelle à la dose administrée pour la gamme thérapeutique de 5 à 20 mg.

Distribution

Le taux de fixation aux protéines plasmatiques a été de 93 % aux concentrations utilisées durant les études cliniques.

Métabolisme

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

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.

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

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

La clairance du chlorhydrate de cétirizine est abaissée chez les personnes âgées mais seulement de façon proportionnelle à la baisse de la clairance de la créatinine. Par exemple, chez 16 patients dont l'âge moyen était de 77 ans, la demi-vie a augmenté à 12 heures. Au cours d'un essai clinique mené chez 59 patients âgés de 60 à 82 ans, on a mesuré la concentration plasmatique du chlorhydrate de cétirizine après l'administration d'une dose quotidienne de 10 mg pendant 3 semaines. On n'a décelé aucune accumulation inhabituelle de chlorhydrate de cétirizine.

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

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 fournit une comparaison des paramètres pharmacocinétiques courants de la cétirizine chez l'enfant et chez l'adulte.

TABLEAU 4

COMPARAISON DES PARAMÈTRES PHARMACOCINÉTIQUES COURANTS DE LA 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) | 2871 | 2201 |
| Taux de récupération urinaire (%) | 60 | 40 à 50 |

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.

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 spécificité 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 radiologiques menées chez le rat, à qui on a injecté du chlorhydrate de cétirizine marqué à l'aide d'un produit radioopaque, ont démontré une capacité de pénétration intracérébrale négligeable. Les études *ex vivo* effectuées chez la souris ont montré que le chlorhydrate de cétirizine administré par voie générale n'occupe qu'une fraction minime des récepteurs 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 1000 fois supérieures à la dose nécessaire pour exercer un effet antihistaminique lors des réactions cutanées.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Conserver entre 15 °C et 30 °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 :

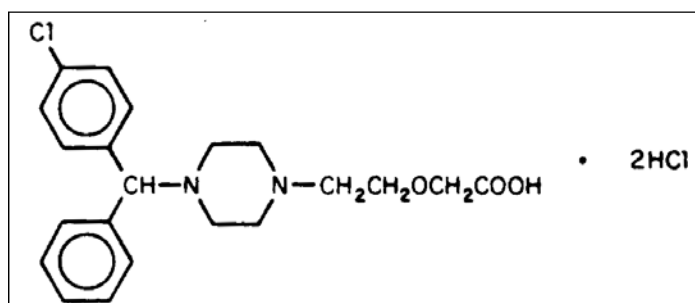
- (R,S) acide [(chloro-4 phényl) phénylméthyl]-4 pipérazinil -1] -2 éthoxy]-2 acétique, dichlorhydrate
- (±) acide [(chloro-4 phényl)-4 phénylméthyl]-4 pipérazinyl-1] -2 éthoxy]-2 acétique, dichlorhydrate

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 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 décelé aucun effet notable de doses allant jusqu'à 10 mg en ce qui concerne les atteintes au SNC, la somnolence diurne, le temps de réaction, la vigilance, l'exécution des tâches, la dépression objective du SNC et d'autres tests de la fonction cognitive par rapport au placebo.

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

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

Trois essais cliniques bien contrôlés ont évalué les effets de la cétirizine 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 coll. [2001], Howarth et coll. [1999], Hyo et coll. [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 des outils validés d'évaluation de la qualité de vie (voir Tableau 5). 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.

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 CERTAINES DIMENSIONS DE LA QUALITÉ DE VIE À L'EMPLOI DE MAR-CETIRIZINE RÉGULIER À 10 mg (p. o.) (> 2 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. | 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 $p <$ |

| Étude | Description de l'étude | Résultats |
|-------|---|---|
| | 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 [†] | 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 type croisée avec permutation, à dose unique et à répartition aléatoire, a été menée auprès de dix-sept (17) sujets adultes de sexe masculin, en santé et à jeun pour comparer la biodisponibilité des comprimés ^{Pr}MAR-Cétirizine à 20 mg (Marcan Pharmaceuticals Inc.) à celle des comprimés ^{Pr}REACTINE^{MD} à 20 mg (Soins-santé grand public McNeil, division de Johnson & Johnson Inc, Canada Inc.). Les données de biodisponibilité comparative provenant des 17 sujets inclus dans l'analyse statistique sont résumés dans le tableau qui suit.

TABLEAU RÉSUMANT LES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE A

| Cétirizine (1 x comprimé à 20 mg) À partir de données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %) | | | | |
|---|---------------------------|---------------------------|---------------------------------------|--------------------------------|
| Paramètre | À l'étude ¹ | Référence ² | Rapport des moyennes géométriques (%) | Intervalle de confiance à 90 % |
| ASC _t (ng·h/mL) | 5596,91 5761,45 (24,3) | 5647,59 5784,53 (21,8) | 99,1 | 94,22 – 104,2 |
| ASC _i (ng·h/mL) | 5846,46 6016,49 (24,2) | 5872,38 6021,62 (22,2) | 99,6 | 94,83 – 104,5 |
| C _{max} (ng/mL) | 658,01 671,65 (19,6) | 629,87 639,70 (17,9) | 104,5 | 95,57 – 114,2 |
| T _{max} ³ (h) | 0,83 (0,50 – 2,00) | 1,00 (0,50 – 2,50) | | |
| T _½ ⁴ (h) | 8,68 (20,4) | 8,69 (23,4) | | |

¹Comprimés ^{Pr}MAR-Cétirizine (chlorhydrate de cétirizine) à 20 mg (Marcan Pharmaceuticals Inc.)

²Comprimés ^{Pr}REACTINE^{MC} (chlorhydrate de cétirizine) à 20 mg (Soins-santé grand public McNeil, division de Johnson & Johnson Inc, Canada)

³Exprimée uniquement en tant que valeur médiane (fourchette)

⁴Exprimée uniquement en tant que moyenne arithmétique (CV en %)

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 évalué les signes cliniques, la consommation d'aliments et le taux de mortalité après 14 jours. On a pesé les animaux 1 semaine et 2 semaines après le début de l'étude et on a sacrifié tous les animaux pour pratiquer une autopsie. Les résultats n'ont révélé aucune différence quant aux signes cliniques ou à la mortalité pour les 2 sexes. La dose orale non mortelle pour le sexe le plus vulnérable s'est révélée 250 fois supérieure à la dose clinique maximale présumée (DCMP) de 0,4 mg/kg (20 mg/50 kg). La gravité des symptômes s'est révélée proportionnelle à la dose. La fréquence des principaux symptômes, soit la cyanose et la dyspnée, était proportionnelle à la dose. Après l'administration orale chez le rat, les décès sont survenus en l'espace de 24 heures; après l'administration i.v., tous les décès sont survenus en l'espace de 10 minutes et les survivants se sont rétablis en l'espace de 1 à 3 heures. Chez les souris, les décès sont survenus au cours des 3 premiers jours après l'administration orale et en moins de 24 heures, dans la plupart des cas, après l'administration i.v. Le Tableau 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 (305-1175) | 66 (58-96) | 10,65 |
| | F | 237 | 42 | 865 (553-1353) | 70 (61-82) | 12,36 |
| Souris (NMRI) | M | 237 | 240 | 600 (375-1391) | 336 (301-476) | 1,79 |
| | F | 100 | 240 | 752 (432-5114) | 301 (264-66) | 2,5 |

* ND = Non déterminé

2. Chiens

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

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

Voie i.v. : À la dose de 70 mg/kg, on a observé une hausse de la salivation (ptyalisme) et de l'hématurie; à la dose de 125 mg/kg, le mâle traité est mort. On peut donc affirmer que la dose i.v. maximale non mortelle en pareille circonstance est de 70 mg/kg, soit 175 fois la DCMP.

On n'a observé aucun signe notable d'intoxication à la suite de l'administration à des chiens beagles d'une dose unique de 20 mg/kg de la solution de cétirizine pour enfant et de ses excipients.

Études sur la toxicité chronique

1. Étude de 15 jours chez la souris

Ces études d'une durée de 15 jours ont porté sur l'administration orale du médicament, par gavage ou par addition dans les aliments, chez la souris, soit 6 souris de chaque sexe par dose, à raison de 5, 10, 20, 40, 80 ou 160 mg/kg/jour. On a observé les mêmes signes hépatiques, soit une hausse du poids du foie et une hypertrophie hépatocytaire périlobulaire pour les deux modes d'administration. Ces observations se sont révélées similaires tant sur le plan de la fréquence que de la gravité. Une stéatose hépatocytaire périlobulaire est survenue chez 3 souris seulement (2 mâles et 1 femelle) à la dose de 160 mg/kg administrée par gavage.

2. Étude de 4 semaines chez la souris

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

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

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

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

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

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

4. Étude de 15 jours chez le rat

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

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

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

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

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

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

Afin de déterminer la réversibilité des altérations hépatiques chez le rat, on a administré du chlorhydrate de cétirizine à des mâles et à des femelles (30 de chaque sexe par dose) en l'ajoutant aux aliments, à raison de 40 ou 160 mg/kg/jour, pendant 4 semaines suivies d'une période de repos thérapeutique de 4 et de 13 semaines, respectivement. Après 4 semaines de traitement 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 repos de 4 semaines, on a évalué les constantes biochimiques plasmatiques, le taux de lipides hépatiques, le degré d'activité des enzymes microsomiques qui métabolisent le médicament

ainsi que le poids du foie et on a examiné le tissu hépatique au microscope électronique pour constater que les résultats des examens microscopiques et macroscopiques du foie étaient similaires à ceux obtenus chez les témoins. Cela signifie donc que tous les effets hépatiques ou apparentés sont réversibles.

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

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

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

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

9. Étude de 1 mois chez le chien

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

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

10. Étude de 6 mois chez le chien

Au cours d'une étude d'une durée de 6 mois (comportant des autopsies après 3 mois), on a administré du chlorhydrate de cétirizine par voie orale (capsules) à des chiens beagles (5 de chaque sexe par dose) à raison de 8, 25 ou 75 mg/kg/jour. À la dose de 8 mg/kg administrée durant 6 mois, ce qui représente 20 fois la DCMP, les chiens ont bien toléré le chlorhydrate de cétirizine; on n'a observé qu'une légère hausse de la fréquence des vomissements (0,8 %) par rapport aux témoins (0,3 %). Aux doses de 25 et de 75 mg/kg, soit 62,5 et 187,5 fois la DCMP, le chlorhydrate de cétirizine a entraîné une hausse de la fréquence des vomissements, soit 1,6 % et 4,0 % respectivement, ainsi qu'une baisse du gain pondéral chez les femelles, soit 27 % et 47 % respectivement, après 27 semaines de traitement. En outre, à la dose de 75 mg/kg, 1 chien mâle est mort, un autre, qui était à l'agonie, a été sacrifié au cours de l'étude. L'examen histopathologique des tissus n'a révélé aucune lésion associée au traitement.

11. Étude de 2 semaines chez le singe

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

12. Étude de 4 semaines chez le singe

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

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

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

médicaments chez chacun des chiens. Jusqu'à la dose de 60 mg/kg/jour, le chlorhydrate de cétirizine n'a eu aucun effet inducteur sur les enzymes microsomiques qui métabolisent les médicaments dans le foie ni modifié les teneurs en protéines microsomiques et l'activité du cytochrome P-450.

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

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

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 maximale quotidienne étudiée chez l'humain (20 mg).

2. Étude de 2 ans chez le rat

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

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

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 :

Étude sur la fertilité et la reproduction chez la souris

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.

2. Tératologie

a. Étude de tératologie chez la souris : On a administré du chlorhydrate de cétirizine par gavage à raison de 6, 24 et 96 mg/kg/jour à des groupes de 30 souris femelles de souche COBS CD-1 du 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 gavage à raison de 8, 25, 75 et 225 mg/kg/jour à des rates Sprague Dawley qui venaient de s'accoupler (soit 25 rates par dose à raison de 8 et de 25 mg/kg, 26 rates par dose à raison de 75 et de 225 mg/kg et 26 rates témoins) du 6^e au 15^e jour de la gestation. Le chlorhydrate de cétirizine n'a eu aucun effet tératogène. La fréquence des malformations importantes ne s'est pas révélée proportionnelle à la dose. Deux des fœtus présentant de telles malformations étaient des avortons; à la dose de 8 mg/kg, on a observé une agnathie avec déplacement des yeux et des oreilles et une microphthalmie gauche et à la dose de 225 mg/kg, une microphthalmie gauche. Or, les données limitées dont on disposait en archives pour cette espèce de rats (1225 à 2800 fœtus) ne comportaient aucun cas d'agnathie ni de microphthalmie (rapport n° T-27). En revanche, ce genre de malformation a été observé à faible fréquence chez des rats Charles River CD témoins (rapport n° T-28). La dose de 25 mg/kg n'a produit aucun effet toxique sur les mères, alors que la dose n'ayant aucun effet toxique sur l'embryon ni le fœtus serait d'environ 8 mg/kg; toutefois, cette donnée n'est pas définitive. À la dose de 8 mg/kg, on a observé une légère hausse de la fréquence des cas de réduction de l'ossification des os pariétaux, de l'os interpariétal et de l'os hyoïde de la tête par rapport aux animaux témoins. Cependant, cette fréquence s'est quand même maintenue dans les limites de la normale.

c. Étude de tératologie chez le lapin : On a administré 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 embryofœtal; cette dose correspond à 37,5 fois la DCMP. À cette même dose de 15 mg/kg, on a observé une légère baisse du gain de poids chez la mère en période post-thérapeutique.

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

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

On a administré du chlorhydrate de cétirizine par gavage à des groupes de 32 souris femelles de souche COBS CD-1 après accouplements échelonnés, à raison de 0, 6, 24 et 96 mg/kg/jour, du 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.

Résumé sur la toxicologie

À l'issue des études portant sur la toxicité à moyen terme du médicament administré par voie orale à des rongeurs, on a observé que les principaux signes étaient de nature hépatique, soit une hypertrophie des hépatocytes, une prolifération du réticulum endoplasmique lisse (REL), une induction de l'activité des enzymes microsomiques, une hausse du poids du foie, une stéatose hépatique, une nécrose hépatique, une hausse ou une baisse de la triglycéridémie et une hausse de l'ALT, de l'OCT et de la LDH sériques. Parmi ces observations, la prolifération du REL et l'induction des enzymes

microsomiques ainsi que l'hypertrophie hépatique suivie d'une hausse de poids du foie constituent probablement une réaction pharmacocinétique au chlorhydrate de cétirizine plutôt qu'un effet toxique. Les signes d'hépatotoxicité, soit la stéatose et la nécrose hépatiques ainsi que l'altération des constantes biologiques, seraient reliés à une métabolisation hépatique marquée du chlorhydrate de cétirizine chez le rongeur. On a calculé que la marge d'innocuité nécessaire pour éviter tout effet hépatotoxique chez le rongeur se situe entre 20 et plus de 370 fois la 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 du chlorhydrate de cétirizine par voie orale pendant 1 mois à des doses allant jusqu'à 338 fois la DCMP ou à des doses allant jusqu'à 188 et 150 fois la DCMP administrées durant 6 mois et 1 an respectivement. On n'a pas observé non plus d'altération hépatique chez des singes de l'espèce *Macaca cynomolgus* après l'administration de chlorhydrate de cétirizine pendant 1 mois et 1 an à des doses équivalant à 375 et 112,5 fois la DCMP, respectivement.

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

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

La cétirizine est un métabolite important de l'hydroxyzine chez l'humain (50 mg d'hydroxyzine = 20 mg de cétirizine). L'expérience de longue durée sur l'hydroxyzine est donc aussi une indication de l'innocuité de la cétirizine durant la grossesse. En 30 ans d'usage clinique, l'hydroxyzine ne s'est associée à aucune hausse du taux de malformations congénitales, quelles qu'elles soient, au-delà de la normale prévisible. Par conséquent, l'humain a été exposé à la cétirizine pendant plus de 30 ans sans que l'on puisse observer le moindre signe d'effet tératogène relié à ce composé ou à sa molécule mère. Les effets de l'hydroxyzine durant la grossesse ont fait l'objet d'une vaste étude épidémiologique (*The Collaborative Perinatal Project* [Heinonen et coll., 1977]). À l'issue de cette étude, on n'a observé aucune augmentation du taux de malformations congénitales consécutive à la prise d'hydroxyzine.

Le seul autre effet signalé pendant la gestation a été observé en laboratoire chez des guenons rhésus qui ont avorté après avoir reçu de 5 à 12 mg/kg d'hydroxyzine. Steffek et ses collaborateurs (1968) ont observé trois avortements et deux naissances normales à la suite de l'administration de 5 à 12 mg/kg durant l'organogenèse. On sait que cette espèce de singe est sujette aux avortements. L'absence de témoins comparatifs et l'étude de 5 animaux seulement interdit d'établir quelque lien de causalité que ce soit avec l'hydroxyzine.

17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN

1. IPG-CETIRIZINE (Comprimés de chlorhydrate de cétirizine à 5 mg et à 10 mg, Numéro de contrôle de la présentation : 284742, MONOGRAPHIE DE PRODUIT, Marcan Pharmaceuticals Inc. (17 MAI 2024)

2. REACTINE® (Comprimés de chlorhydrate de cétirizine à 5 mg et à 10 mg), REACTINE VIT-DISSOUS® Formule junior (Comprimés orodispersibles de chlorhydrate de cétirizine à 10 mg), REACTINE® Dissolution rapide (Comprimés orodispersibles de chlorhydrate de cétirizine à 10 mg), Gélules

REACTINE® Allergies (Capsules de chlorhydrate de cétirizine à 10 mg), REACTINE® (Sirop de chlorhydrate de cétirizine à 5 mg/5 ml), REACTINE® Allergies (Sirop de chlorhydrate de cétirizine à 5 mg/5 ml), Numéro de contrôle de la présentation : 275437, MONOGRAPHIE DE PRODUIT, Soins-santé grand public McNeil division de Johnson & Johnson Inc. (15 DEC 2023)

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

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

MAR-CETIRIZINE

Comprimés de chlorhydrate de cétirizine à 5 mg et à 10 mg

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre MAR-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 de Mar-CETIRIZINE.

Pour quoi MAR-CETIRIZINE est-il utilisé?

Adultes et enfants de 12 ans et plus : MAR-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.

Les symptômes de congestion/d'obstruction nasale et de démangeaisons au nez/à la gorge n'ont pas fait l'objet de suffisamment d'études chez les enfants de moins de 12 ans. On n'a pas établi l'efficacité de ce produit pour soulager les symptômes associés à l'enflure localisée apériodique (à longueur d'année) et récurrente dans ce groupe d'âge.

Comment MAR-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'inflammation et les symptômes connexes, y compris la rougeur et l'urticaire (éruptions accompagnées de démangeaisons et d'irritation).

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

Quels sont les ingrédients dans MAR-CETIRIZINE?

Ingrédient médicinal : chlorhydrate de cétirizine

Ingrédients non médicinaux : Croscarmellose sodique, cellulose microcristalline, silice colloïdale, stéarate de magnésium et blanc Opadry (hydroxypropyl méthylcellulose et dioxyde de titane)

MAR-CETIRIZINE est disponible sous la forme posologique suivante :

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

Ne prenez pas MAR-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, 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 certains médicaments, notamment : médicaments contre l'anxiété, aide-sommeil, antihistaminiques, antidépresseurs, relaxants musculaires ou analgésiques sur ordonnance.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre MAR-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 de Mar-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 MAR-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 MAR-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 MAR-CETIRIZINE à un enfant de moins de 12 ans.

Adultes de 65 ans et plus : Prendre MAR-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. MAR-CETIRIZINE est offert en concentrations de 5 mg et de 10 mg. Les comprimés MAR-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 dose 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 de Mar-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 MAR-CETIRIZINE?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez MAR-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 MAR-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 ce médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement |
| | Seulement si l'effet est grave | Dans tous les cas | |
| RARE | | | |
| Agitation et augmentation des mouvements | | | √ |
| Difficulté à uriner | | | √ |
| Nouvelle éruption ou démangeaisons après l'arrêt du médicament | | | √ |
| Insuffisance hépatique (inflammation du foie, apparition d'ictère, c.-à-d. jaunissement de la peau) | | | √ |

Dans de 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.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur; ou
- Téléphonant sans frais au 1 866 234-2345.

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

Entreposage :

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

Pour en savoir davantage au sujet de MAR-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 de Marcan Pharmaceuticals Inc. www.marcanpharma.com, ou en composant le 1-855-627-2261.

Le présent dépliant a été rédigé par Marcan Pharmaceuticals Inc.

Dernière révision : 1 AOÛ 2024