MENTIONS LEGALES COMPLETES

ZYRTEC® 1 mg/ml

dichlorhydrate de cétirizine

solution buvable

IDENTIFICATION DU MEDICAMENT

ZYRTEC® (dichlorhydrate de cétirizine) 1 mg/ml, solution buvable

COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 ml de solution buvable contient 1 mg de dichlorhydrate de Cétirizine

Excipients

Solution de sorbitol à 70% (non cristallisable), glycérol (85%), propylène glycol, saccharine sodique, parahydroxybenzoate de méthyle, parahydroxybenzoate de propyle, arôme banane 54.330/A, acétate de sodium, acide acétique glacial, eau purifiée.

FORME PHARMACEUTIQUE

Liquide limpide et incolore avec un goût de banane.

INFORMATION CLINIQUE

Indications

Pour le soulagement des :
• symptômes nasaux et oculaires de la rhinite allergique saisonnière et per annuelle,
• symptômes de l'urticaire.

Posologie et voie d'administration

La solution peut être avalée comme telle.

Voie d'administration

Administration par voie orale.

Dosage et administration

Adultes
10 mg (10 ml de solution orale) une fois par jour.

Une dose initiale de 5 mg (5 ml de solution buvable) peut être proposée si cela conduit à un contrôle satisfaisant des symptômes.

Enfants
Les enfants âgés de 2 à 6 ans
2,5 mg (2,5 ml de solution buvable) deux fois par jour.

Les enfants âgés de 6 à 12 ans
5 mg (5 ml de solution buvable) deux fois par jour.

Les enfants de plus de 12 ans
10 mg (10 ml de solution orale) une fois par jour.

Personnes âgées

Les données ne suggèrent pas que la dose soit réduite chez les personnes âgées à condition que la fonction rénale soit normale.

Insuffisance rénale

La cétirizine étant principalement excrétée par voie rénale, dans les cas où aucun autre traitement ne peut être utilisé, les intervalles entre les doses doivent être adaptés selon l'activité fonctionnelle rénale.

Prière de bien vouloir vous référer au tableau ci-dessous et ajuster la dose comme indiquée.

$$CL_{cr} = \frac{[140 - age(années)]\, x\ poids\,(kg)}{72\, x\, creatininesérique\,(mg/dl)} (x\, 0.85\ pourlesfemmes)$$

Adaptations posologiques chez les patients adultes présentant une insuffisance rénale fonctionnelle

Group	DFG (ml/min)	Dosage et fréquence
Fonction rénale normale	≥90	10 mg une fois par jour
Fonction rénale légèrement réduite	60- < 90	10 mg une fois par jour
Fonction rénale modérément réduite	30 –< 60	5 mg une fois par jour
Fonction rénale gravement réduite	15- < 30 ne nécessitant pas de traitement par dialyse	5 mg une fois tous les 2 jours
Insuffisance rénale terminale-	< 15 nécessitant un traitement par dialyse	Contre-indiqué

Les patients présentant une insuffisance hépatique et rénale
Ajustement de la dose est recommandé (voir Insuffisance rénale ci-dessus).

Patients atteints d'insuffisance hépatique

Aucun ajustement de dose ne s'impose chez les patients atteints uniquement d'insuffisance hépatique

Contre-indications

La Cétirizine est contre-indiqué :

- En cas d'antécédents d'hypersensibilité à l'un des constituants de la formule, à l'hydroxyzine ou à l'un des dérivés de la pipérazine
- Chez les patients ayant une maladie rénale en phase terminale avec DFG (débit de filtration glomérulaire) inférieur à 15 ml/min.

Mises en garde et précautions

Alcool
Aux doses thérapeutiques, aucune interaction cliniquement significative n'a été démontrée avec de l'alcool (pour un taux de 0,5 g / L d'alcool dans le sang). Cependant, la prudence est recommandée si prise concomitante d'alcool (Voir la section Interactions).

Augmentation du risque de rétention urinaire
Il faut être prudent chez les patients présentant des facteurs de prédisposition de rétention urinaire (par exemple de lésion de la moelle épinière, l'hyperplasie prostatique) du fait que la cétirizine peut augmenter le risque de rétention urinaire (Voir la section Effets indésirables).

Les patients à risque de convulsions
La prudence chez les patients épileptiques et les patients à risque de convulsions est recommandée.

Réactions cutanées
Le prurit et / ou l'urticaire peuvent se produire lorsque la cetirizine est arrêtée, même si ces symptômes ne sont pas présents avant l'initiation du traitement (Voir la section Effets indésirables). Dans certains cas, les symptômes peuvent être intenses et peuvent nécessiter un redémarrage du traitement. Les symptômes doivent se résoudre lorsque le traitement est redémarré.

Enfants

L'utilisation de la formulation de comprimé pelliculé n'est pas recommandée chez les enfants de moins de 6 ans puisque cette formulation ne permet pas une adaptation appropriée de la dose. Il est recommandé d'utiliser une formulation pédiatrique de la cétirizine.

Sur certains marchés, les comprimés pelliculés peuvent être indiqués chez les enfants de 12 ans et plus.

L'utilisation des gélules n'est pas recommandée chez les enfants âgés de moins 12 ans, puisque cette formulation ne permet pas une adaptation appropriée de la dose. Il est recommandé d'utiliser une formulation pédiatrique de cétirizine.

Tests cutanés d'allergie

Les tests cutanés d'allergie sont inhibés par les antihistaminiques et une période de trois jours de sevrage est recommandée avant de les exécuter.

Nourriture
Le degré d'absorption de la cétirizine n'est pas diminué par l'alimentation, bien que le taux d'absorption soit diminué.

Interactions

En raison de la pharmacocinétique, la pharmacodynamie et la tolérance de la cétirizine, aucune interaction n'a été observée avec cet antihistaminique. Aucune interaction pharmacodynamique ou pharmacocinétique significative n'a été signalée dans les études d'interactions médicamenteuses réalisées, notamment avec la pseudoéphédrine ou la théophylline (400 mg / jour).

Alcool et autres dépresseurs du SNC
*Chez les patients sensibles, l'utilisation simultanée d'alcool ou d'autres dépresseurs du SNC peut Entraînent des réductions supplémentaires de la vigilance et de la réduction des performances, bien que la cétirizine ne potentialise pas l'effet de l'alcool (0,5 g / L de taux sanguin) (*voir la section Mises en garde et Précautions*).*

Grossesse et allaitement

Fécondité

Des données limitées sont disponibles sur la fertilité humaine, mais aucun problème de sécurité n'a été identifié.
Les données sur les animaux ne montrent aucun problème de sécurité pour la reproduction humaine.

Grossesse

La prudence est recommandée lors de la prescription chez la femme enceinte.

Les données prospectives recueillies concernant l'issue des grossesses exposées à la cétirizine ne suggèrent pas un potentiel toxique maternel ou embryo-fœtal supérieur à celui de la population générale.

Les études menées chez l'animal n'ont pas révélé d'effet néfaste direct ou indirect sur la gestation, le développement embryonnaire et fœtal, la parturition et le développement post-natal.

Allaitement

La cétirizine passe dans le lait maternel. Un risque d'effets secondaires chez les nourrissons allaités ne peut être exclu. Il faut être prudent lors de la prescription aux femmes qui allaitent.

La cétirizine est excrétée dans le lait maternel à des concentrations représentant 25% à 90% de celles mesurées dans le plasma, en fonction du temps de prélèvement après l'administration.

Aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines
Les mesures objectives liées à l'aptitude à conduire, la latence du sommeil et à la performance du travail à la chaîne n'ont démontré aucun effet clinique important lié à la dose recommandée de 10 mg. Cependant, les patients ressentant une somnolence ne devraient pas conduire de véhicules, prendre part à des activités potentiellement dangereuses ou utiliser des machines.
Les patients amenés à conduire, exerçant des activités potentiellement dangereuses, ou travaillant avec des machines ne doivent pas dépasser la dose recommandée et doivent tenir compte des effets du médicament.

Effets indésirables

Données d'essais cliniques

Des études cliniques ont démontré que la cétirizine à la dose recommandée, a des effets secondaires mineurs sur le SNC, notamment la somnolence, la fatigue, des étourdissements et des maux de tête. Dans certains cas, une stimulation paradoxale du SNC a été signalée.
Bien que la cétirizine soit un antagoniste sélectif des récepteurs périphériques H1 et relativement exempt de l'activité anticholinergique, des cas isolés de difficulté à la miction, de troubles oculaires et d'assèchement de la bouche ont été rapportés.
Des cas de fonction hépatique anormale avec élévation des enzymes hépatiques accompagnée d'un taux élevé de bilirubine ont été rapportés. Cela est réversible la plupart du temps dès l'arrêt de la prise du traitement avec la cétirizine.
Des essais cliniques contrôlés en double aveugle comparant la cétirizine au placebo ou à d'autres antihistaminiques à dose recommandée (10 mg par jour pour la cétirizine), dont les données de sécurité quantifiées sont disponibles, et comprenant plus de 3200 sujets exposés à la cétirizine ont été menés.
De cette association, les effets secondaires suivants ont été signalés pour la cétirizine 10 mg versus placébo dans les essais à des taux de 1,0% ou plus.

Effets secondaires (WHO-ART)	**Cétirizine 10 mg (n= 3260)**	**Placebo (n = 3061)**
Troubles généraux et anomalies au site d'administration Fatigue	1.63 %	0.95 %
Troubles du système nerveux central et périphérique étourdissements Maux de tête	1.10 % 7.42 %	0.98 % 8.07 %
Troubles du système gastro-intestinal Douleurs abdominales Assèchement de la bouche Nausée	0.98 % 2.09 % 1.07 %	1.08 % 0.82 % 1.14 %

Troubles psychiatriques Somnolence	9.63 %	5.00 %
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales Pharyngite	1.29 %	1.34 %

Quoique statistiquement plus fréquente que sous placebo, la somnolence a été soit légère ou modérée dans la majorité des cas.

Des tests objectifs comme dans les précédentes études, ont démontré que les activités habituelles ne sont pas affectées à la dose quotidienne recommandée chez les jeunes volontaires en bonne santé.

Population pédiatrique

Les effets secondaires au taux de 1% ou plus chez les enfants âgés de 6 mois à 12 ans, inclus dans des études cliniques versus placebo sont :

Effets secondaires (WHO-ART)	Cétirizine 10 mg (n=1656)	Placebo (n =1294)
troubles du système gastro-intestinal Diarrhée	1.0 %	0.6 %
troubles psychiatriques Somnolence	1.8 %	1.4%
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales Rhinites	1.4%	1.1%
Troubles généraux et anomalies au site d'administration Fatigue	1.0%	0.3%

Expérience post-marketing

Les effets indésirables ci-dessous sont classés par système organe MedDRA et par fréquence.

Les fréquences sont définies comme suit :

Très fréquent ≥ 1/10
Fréquent ≥ 1/100 à <1/10
Peu fréquent ≥ 1/1000 à <1/100
Rare ≥ 1/10000 à <1/1000
Très rare <1/10000
Inconnue (ne peut pas être estimée à partir des données disponibles).

Troubles sanguins et lymphatique
Très rare: thrombocytopénie

Troubles du système immunitaire
Rare: hypersensibilité

Très rare: Choc anaphylactique

Troubles métaboliques et nutritionnels
Inconnu : augmentation de l'appétit

Troubles psychiatriques
Peu fréquent: agitation
Rare: agression, confusion, dépression, hallucination, insomnie
Très rare: tics
Inconnu: idées suicidaires, cauchemar

Troubles du système nerveux:
Peu fréquent: paresthésie
Rare: convulsions
Très rare: dysgueusie, dyskinésie, dystonie, syncope, tremblements
Inconnu : amnésie, trouble de la mémoire

Troubles oculaires:
Très rare: difficultés lors de l'accommodation, vision floue, crise oculogyre

Troubles auriculaires et du labyrinthe
Inconnu : vertiges

Troubles cardiaques:
Rare: tachycardie

Troubles gastro-intestinaux
Peu fréquent: diarrhée

Troubles hépatobiliaires:
Rare: fonction hépatique anormale (augmentation des transaminases, de phosphatases alcalines, γ-GT et de bilirubine)
Inconnu : Hépatite

Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés
Peu fréquent: prurit, éruption cutanée
Rare: urticaire
Très rare: œdème de Quincke, érythème pigmenté fixe
Indéterminée : pustulose exanthématique aiguë généralisée

Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif
Indéterminée : arthralgie,myalgie

Troubles rénaux et urinaires
Très rare: dysurie, énurésie
Inconnu : rétention urinaire (voir Mises en garde et précautions)

Troubles généraux et relatifs au site d'administration
Peu fréquent: asthénie, malaise
Rare: œdème

Investigations:
Rare: augmentation du poids

Réactions cutanées se produisant après l'arrêt de la cétirizine
Après l'arrêt de la cétirizine, des prurits (démangeaisons intenses) et / ou urticaires ont été rapportés (voir la section Mises en garde et Précautions).

Surdosage

Signes et symptômes
Les symptômes observés après un surdosage à la cétirizine sont principalement associés à des effets sur le SNC ou à des effets qui pourraient suggérer un effet anticholinergique.
Les effets secondaires signalés après un apport d'au moins 5 fois la dose journalière recommandée sont les suivants: confusion, diarrhée, étourdissements, fatigue, maux de tête, malaise, mydriase, prurit, agitation, sédation, somnolence, stupeur, tachycardie, tremblements, et la rétention urinaire.

Traitement

Il n'y a pas d'antidote connu à la cétirizine.
En cas de surdose, un traitement symptomatique ou de soutien est recommandé.
La cétirizine n'est pas évacuée de manière efficace par hémodialyse.
La prise en charge doit être indiquée cliniquement ou recommandée par la
Centre national de poisons, le cas échéant.

PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Pharmacodynamiques

Groupe Pharmacothérapeutique
Antihistaminiques à usage systématique, les dérivés de la pipérazine

ATC Code
R06AE07

Mécanisme d'action
La cétirizine (code ATC R06A E07), métabolite humain de l'hydroxyzine, est un puissant antagoniste sélectif des récepteurs périphériques H1. Les études conventionnelles *In vitro* du récepteur n'ont montré aucune affinité mesurable à d'autres récepteurs que les récepteurs H1. Des expériences *Ex vivo* chez la souris ont montré que la cétirizine administrée par voie systématique n'occupe pas de façon significative les récepteurs H1- cérébraux.

En plus de son effet anti-H1, la cétirizine a prouvé sa capacité à établir des propriétés antiallergiques: à la dose de 10 mg une fois ou deux fois par jour, il inhibe la fin de la phase de recrutement des cellules inflammatoires, notamment les éosinophiles, dans la peau et les conjonctives de sujets atopiques

soumis à l'antigène, et la dose de 30 mg /jour, elle inhibe l'afflux des éosinophiles dans le liquide de lavage broncho alvéolaire en fin de phase de constriction bronchique induite par l'inhalation d'allergènes chez les sujets asthmatiques. En outre, la cétirizine inhibe la fin de la phase de réaction inflammatoire induite par l'urticaire chronique des patients par l'administration intradermique de kallikréine. Elle contrôle également l'expression des molécules d'adhésion, telles que ICAM-1 et VCAM-1, qui sont des marqueurs de l'inflammation allergique.

Des études sur des volontaires sains ont démontré que la cétirizine, aux doses de 5 et 10 mg inhibe fortement les cercles érythémateux ; réactions induites par des concentrations très élevées d'histamine dans la peau, mais la corrélation avec l'efficacité n'est pas établie. Le début de l'activité après une dose unique de 10 mg prend effet dans les 20 minutes chez 50% des sujets et chez 95% au bout d'une heure Cette activité persiste pendant au moins 24 heures après une administration d'une dose unique.
En six semaines, une étude contrôlée par effet placebo portant sur 186 patients atteints de rhinite allergique et d'asthme léger à modéré concomitamment, la dose de 10 mg de cétirizine administrée une fois par jour a amélioré les symptômes de la rhinite et n'a pas altéré la fonction pulmonaire. Cette étude soutient la sécurité d'administration de la cétirizine à des patients allergiques atteints d'asthme léger à modéré.
Dans une étude contrôlée par effet placebo, la cétirizine administrée à la dose quotidienne élevée de 60 mg pendant sept jours n'a pas provoqué de prolongement statistique significatif de l'intervalle QT.
À la dose recommandée, la cétirizine a démontré qu'elle améliore la qualité de vie des patients souffrant de rhinite allergique persistante et saisonnière.
Au cours d'une étude effectuée pendant 35 jours chez des enfants de 5 à 12 ans, aucune tolérance à l'effet antihistaminique (suppression de la papule et de la poussée) de la cétirizine n'a été trouvée.
Lorsqu'un traitement par la cétirizine est arrêté après une administration répétée, la peau retrouve sa réactivité normale à l'histamine en l'espace de 3 jours.

Propriétés pharmacodynamiques

Absorption

La constante – Le niveau du pic de la concentration plasmatique maximale est d'environ 300 ng / ml et est atteint en 1,0 ± 0,5 h.
La distribution des paramètres pharmacocinétiques tels que la concentration plasmatique maximale (Cmax) et l'aire sous la courbe (AUC), est unimodale.
Le degré d'absorption de la cétirizine n'est pas diminué par l'alimentation, bien que le taux d'absorption soit diminué. La mesure de la biodisponibilité est similaire lorsque la cétirizine est donnée sous forme de solutions, de capsules ou de comprimés.

Distribution

Le volume apparent de distribution est de 0,50 l / kg. Liaison de la cétirizine aux protéines plasmatiques est de 93 ± 0,3%. La cétirizine ne modifie pas la liaison de la warfarine aux protéines.

Métabolisme et Elimination

La cétirizine ne subit pas de métabolisme de premier passage. Environ les deux tiers de la dose est excrétée inchangée dans les urines. La demi-vie terminale est d'environ 10 heures et aucune accumulation de cétirizine n'est observée après administration de doses journalières de 10 mg pendant 10 jours.
La cétirizine présente une cinétique de linéaire allant de 5 à 60 mg.

Populations spécifiques

Enfants

La demi-vie de la cétirizine est d'environ 6 heures chez les enfants de 6 à 12 ans et de 5 heures chez les enfants de 2 à 6 ans.

Les personnes âgées

Après une dose unique de 10 mg administrée par voie orale chez 16 sujets âgés, la demi-vie a augmenté d'environ 50% et la clairance a diminué de 40% par rapport aux sujets jeunes. La baisse de la clairance de la cétirizine chez ces volontaires âgés semble être liée à la diminution de leur fonction rénale.

Insuffisance rénale

La pharmacocinétique du médicament était similaire chez les patients atteints de déficience légère (clairance de la créatinine supérieure à 40 ml/min) et chez les volontaires sains. Les patients souffrant d'insuffisance rénale modérée avait une triple augmentation de la demi-vie et 70% de diminution de la clairance par rapport aux bénévoles sains. Les patients sous hémodialyse (clairance de la créatinine inférieure à 7 ml/min) à qui l'on a administré une dose orale unique de 10 mg de cétirizine, avaient une triple augmentation de la demi-vie et une diminution de 70% de la clairance par rapport aux sujets normaux. La cétirizine était mal évacuée par hémodialyse. Un ajustement de dose est nécessaire chez les patients avec une insuffisance rénale sévère ou modérée.

Insuffisance hépatique

Les patients atteints de maladies chroniques du foie (hépatocellulaire, cholestatique, et cirrhose biliaire), à qui l'on a administré 10 ou 20 mg de cétirizine en une dose unique avaient une augmentation de 50% de la demi-vie avec 40% de diminution de la clairance par rapport à des sujets sains. Un ajustement de la dose n'est nécessaire qu'avec les patients souffrant d'insuffisance hépatique dans l'éventualité où une insuffisance rénale serait présente.

INFORMATIONS NON CLINIQUES

Les données non cliniques ne révèlent aucun risque particulier pour l'homme basé sur des études pharmacologiques conventionnelles de sécurité, de toxicité à doses répétées, de génotoxicité, de potentiel cancérogène, de toxicité de la reproduction.

INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

Durée de conservation
3 ans

Conservation
A conserver en dessous de 30°C.

Nature et contenu de l'emballage

Flacon en verre brun (Type III) de 60, 75, 100, 150 ou 200 ml fermé par un bouchon de sécurité enfant en polypropylène blanc avec une cuillère-mesure graduée à 2,5 ml et 5 ml. Toutes les présentations ne sont pas commercialisées dans tous les pays.

Incompatibilités

Non applicable

Utilisation et manipulation

Il n'y a pas d'exigences particulières pour l'utilisation ou la manipulation de ce produit.

Titulaire d'AMM
GlaxoSmithKline Trading Services Limited,
12 Riverwalk, Citywest Business Campus,
Dublin 24, Irlande

Fabricant :
Aesica Pharmaceuticals S.r.l.
Via Praglia,15
10044 Pianezza (TO), Italie

Numéro de la version: 07
Date de la version: 4 septembre 2022