

NOM DU MÉDICAMENT

Dichlorhydrate de cétirizine, 10 mg, comprimé pelliculé

Dichlorhydrate de cétirizine, 1 mg/ml, solution buvable

COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Dichlorhydrate de cétirizine, 10 mg, comprimé pelliculé

Chaque comprimé pelliculé contient 10 mg de dichlorhydrate de cétirizine.

Dichlorhydrate de cétirizine, 1 mg/ml, solution buvable

Chaque 1 ml contient 1 mg de dichlorhydrate de cétirizine.

Excipients

Remarque pour les sociétés d'exploitation GSK:

Il est obligatoire que les informations sur les produits spécifique à un pays incluent à la fois la liste complète des excipients pour toutes les présentations commercialisées au niveau local et toutes les mises en garde imposées par les autorités locales aux excipients.

FORMULAIRE PHARMACEUTIQUE

Dichlorhydrate de cétirizine, 10 mg, comprimé pelliculé

Fournisseur 1

Comprimé pelliculé blanc, de forme ovale avec une barre de cassure avec le logo Y-Y *Fournisseur 6*

Comprimé blanc à blanc cassé, en forme de capsule, avec une impression en creux «C10» d'un côté et avec une barre de sécabilité profonde gravée sur l'autre.

Fournisseur 2

Comprimé pelliculé blanc, oblong, rainuré sur un côté.

Dichlorhydrate de cétirizine, 1 mg/ml, solution buvable

Fournisseur 1

Liquide limpide et incolore avec un goût de banane.

Fournisseur 6

Liquide incolore transparent avec un goût légèrement sucré et aromatisé à la banane.

INFORMATIONS CLINIQUES

Indications

Pour le soulagement de:

- les symptômes nasaux et oculaires de la rhinite allergique saisonnière et pérenne,
- symptômes de l'urticaire chronique idiopathique.

Posologie et administration

Les comprimés doivent être avalés avec une boisson.

Les gouttes doivent être diluées dans du liquide, pendant que la solution peut être avalée telle quelle sans dilution.

Voie d'administration

À usage oral.

Adultes

10 mg (20 gouttes ou 10 ml de solution buvable ou 1 comprimé ou 1 gélule) une fois par jour. Une dose initiale de 5 mg (10 gouttes ou 5 ml de solution buvable ou la moitié du comprimé) peut être proposée si cela conduit à un contrôle satisfaisant des symptômes.

Enfants

Les enfants âgés de 2 à 6 ans

2,5 mg (5 gouttes ou 2,5 ml de solution buvable) deux fois par jour.

Les enfants âgés de 6 à 12 ans

5 mg (10 gouttes ou 5 ml de solution buvable ou la moitié du comprimé) deux fois par jour.

Les enfants âgés de plus de 12 ans

10 mg (20 gouttes ou 10 ml de solution buvable ou 1 comprimé ou 1 gélule) une fois par jour.

Personnes âgées

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

Insuffisance rénale

La cétirizine étant excrétée principalement par voie rénale, La cétirizine étant principalement excrétée par voie rénale, dans les cas où aucun traitement alternatif ne peut être utilisé, les intervalles entre les doses doivent être individualisés selon la fonction rénale.

Se référer au tableau suivant et ajuster la dose comme indiqué. Pour utiliser ce tableau de dosage, une estimation de la clairance de la créatinine (CL_{cr}) du patient en ml/min est nécessaire. La CL_{cr} (ml/min) peut être estimée à partir de la détermination de la créatininémie (mg/dl) en utilisant la formule suivante:

$$CL_{cr} = \frac{140 \text{ ans (années)} \times \text{poids (kg)}}{72 \times \text{créatininémie (mg / dl)}} \quad (\times 0.85 \text{ pour les femmes})$$

$CL_{cr} =$

Ajustements posologiques pour les patients adultes atteints d'insuffisance rénale

| Groupe | Clairance de la créatinine (ml/min) | Dose et fréquence |
|-----------|-------------------------------------|-------------------------|
| Ordinaire | ≥80 | 10 mg une fois par jour |
| Légère | 50 - 79 | 10 mg une fois par jour |
| Modéré | 30 - 49 | 5 mg une fois par jour |

| | | |
|---|-----|--------------------------------|
| Sévère | <30 | 5 mg une fois tous les 2 jours |
| Insuffisance rénale au stade terminal - Patients sous dialyse | <10 | Contre-indiqué |

chez les patients pédiatriques présentant une insuffisance rénale, la dose devra être ajustée individuellement en tenant compte de la clairance rénale du patient, de son âge et de son poids corporel.

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique isolée.

Patients atteints d'insuffisance hépatique et d'insuffisance rénale

Un posologique est recommandé (*voir Insuffisance rénale ci-dessus*).

Contre-indications

La cétirizine est contre-indiquée dans:

- hypersensibilité à l'un des constituants de cette formulation, à l'hydroxyzine ou à tout dérivé de pipérazine,
- patients atteints d'insuffisance rénale sévère ayant une clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/min.

Mises en garde et précautions

Alcool

Aux doses thérapeutiques, aucune interaction cliniquement significative n'a été démontrée avec l'alcool (pour un taux d'alcoolémie de 0,5 g/L). Cependant, la prudence est recommandée en cas de prise concomitante d'alcool. (*voir rubrique Interactions*).

Risque accru de rétention urinaire

Des précautions doivent être prises chez les patients avec des facteurs de prédisposition à la rétention urinaire (par exemple, lésion de la moelle épinière, hyperplasie de la prostate), car la cétirizine peut augmenter le risque de rétention urinaire (*voir la rubrique Effets indésirables*).

Patients à risque de convulsions

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

Réactions cutanées

Un prurit et/ou une urticaire peuvent survenir à l'arrêt de la cétirizine, même si ces symptômes n'étaient pas présents avant le début du traitement (*voir la rubrique Effets indésirables*). Dans quelques cas, les symptômes peuvent être intenses et nécessiter que le traitement soit repris. Les symptômes devraient disparaître lorsque le traitement est repris.

Enfants

L'utilisation du comprimé pelliculé n'est pas recommandée chez l'enfant de moins de 6 ans car cette forme ne permet pas l'adaptation posologique dans cette tranche d'âge. Il est recommandé d'utiliser une forme pédiatrique de cétirizine [*Veillez noter que sur certains marchés, les comprimés pelliculés peuvent être indiqués chez les enfants de 12 ans et plus.*]

L'utilisation de gélule n'est pas recommandée chez les enfants âgés de moins de 12 ans car cette forme ne permet pas l'adaptation posologique dans cette tranche d'âge. Il est recommandé d'utiliser une forme pédiatrique de cétirizine.

Tests cutanés d'allergie

Les tests cutanés d'allergie sont inhibés par les antihistaminiques et une période de lavage de 3 jours est recommandée avant de les effectuer.

Nourriture

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

Interactions

Compte tenu des données de pharmacocinétiques, de pharmacodynamie, et du profil de tolérance, aucune interaction avec cette antihistaminique n'est attendue. Aucune interaction pharmacodynamique ou pharmacocinétique significative n'a été observée lors des 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, la prise concomitante d'alcool ou d'autres dépresseurs du SNC peut entraîner des réductions supplémentaires de la vigilance et une diminution des performances, bien que la cétirizine ne potentialise pas l'effet de l'alcool (taux sanguins de 0,5 g/L) (*voir la rubrique Avertissements et précautions*).

Grossesse et allaitement

Fertilité

Peu de données sont disponibles sur la fertilité humaine mais aucun problème de sécurité n'a été identifié.

Les données animales ne montrent aucun problème de sécurité pour la reproduction humaine.

Grossesse

La cétirizine doit être prescrite avec précaution chez la femme enceinte.

Pour la cétirizine, les données recueillies de manière prospective sur les résultats de la grossesse n'indiquent aucun potentiel de toxicité maternelle ou fœtale/embryonnaire au-dessus des taux de base.

Les études animales ne démontrent pas d'effets nocifs directs ou indirects sur la grossesse, le développement embryonnaire/fœtal, l'accouchement et le développement post-natal.

Allaitement

La cétirizine doit être prescrite avec précaution chez le femme allaitante.

La cétirizine est excrétée dans le lait maternel à des concentrations représentant 25% à 90% de celles mesurées dans le plasma, selon le temps d'échantillonnage après l'administration.

Aptitude aux tâches nécessitant des habilités de jugement, motrices ou cognitives

Les mesures objectives de la capacité à conduire, de la vigilance et du temps de réaction n'ont pas démontré d'effet cliniquement significatif à la dose préconisée de 10 mg. Cependant, les patients présentant une somnolence au cours du traitement par la cétirizine doivent s'abstenir de conduire ou d'utiliser des machines.

Les patients susceptibles de conduire un véhicule, ou de manipuler un outil ou une machine potentiellement dangereux, ne doivent pas dépasser la dose préconisée et doivent évaluer au préalable leur réponse au traitement.

Effets indésirables

Données d'essais cliniques

Les études cliniques ont montré que la cétirizine à la dose recommandée a des effets indésirables mineurs sur le SNC, incluant somnolence, fatigue, vertiges et céphalées.

Dans quelques cas, un effet paradoxal de stimulation du système nerveux central a été observé.

Bien que la cétirizine soit un antagoniste sélectif des récepteurs H1 périphériques et soit relativement exempte d'activité anticholinergique, des cas isolés de difficulté mictionnelle, des troubles de l'accommodation de l'œil et de sécheresse de la bouche ont été rapportés.

Des cas d'anomalies de la fonction hépatique avec augmentation des enzymes hépatiques accompagnées d'une augmentation de la bilirubine ont été rapportés. Ces anomalies ont régressé dans la plupart des cas avec l'arrêt du traitement par la cétirizine.

Les essais cliniques contrôlés en double insu comparant la cétirizine à un placebo ou à d'autres antihistaminiques à la dose recommandée (10 mg par jour pour la cétirizine), dont des données de sécurité quantifiées sont disponibles, ont inclus plus de 3200 sujets exposés à la cétirizine.

À partir de ce regroupement, les effets indésirables suivants ont été rapportés pour la cétirizine 10 mg dans le cadre des essais contrôlés par placebo à des taux de 1,0% ou plus:

| Réactions indésirables (Terminologie des effets indésirables de l'OMS) | Cétirizine 10 mg (n= 3260) | Placebo (n = 3061) |
|---|-----------------------------------|---------------------------|
| <i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i> | | |
| Fatigue | 1.63% | 0.95% |
| <i>Troubles du système nerveux central</i> | | |
| Vertige | 1.10% | 0.98% |
| Céphalées | 7.42% | 8.07% |
| <i>Troubles du système gastro-intestinal</i> | | |
| Douleurs abdominales | 0.98% | 1.08% |
| Assèchement de la bouche | 2.09% | 0.82% |
| Nausée | 1.07% | 1.14% |

| | | |
|---|-------|-------|
| <i>Troubles psychiatriques</i> Somnolence | 9.63% | 5.00% |
| <i>Troubles respiratoires thoraciques et médiastinaux</i> Pharyngite | 1.29% | 1.34% |

La somnolence était statistiquement plus fréquente que sous placebo, mais d'intensité légère à modérée dans la majorité des cas.

Des tests objectifs, validés par d'autres études, ont montré, chez le jeune volontaire sain, que les activités quotidiennes habituelles ne sont pas affectées à la dose journalière préconisée.

Population pédiatrique

Les effets indésirables à des taux de 1% ou plus chez les enfants âgés de 6 mois à 12 ans, inclus dans les essais cliniques contrôlés par placebo sont:

| Réactions indésirables (Terminologie des effets indésirables de l'OMS) | Cétirizine 10 mg (n=1656) | Placebo (n =1294) |
|---|--------------------------------------|--------------------------|
| <i>Troubles du système gastro-intestinal</i> Diarrhée | 1.0% | 0.6% |
| <i>Troubles psychiatriques</i> Somnolence | 1.8% | 1.4% |
| <i>Troubles respiratoires thoraciques et médiastinaux</i> Rhinites | 1.4% | 1.1% |
| <i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i> Fatigue | 1.0% | 0.3% |

Données post-commercialisation

Les effets indésirables des médicaments (EIM) sont répertoriés ci-dessous par classe de systèmes d'organes MedDRA et par fréquence.

Les fréquences sont définies comme:

Très fréquent $\geq 1/10$

Fréquent $\geq 1/100$ à $< 1/10$

Peu fréquent $\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$

Rare $\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$

Très rare $< 1/10\ 000$

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Troubles du sang et du système lymphatique

Très rare: thrombocytopénie

Troubles du système immunitaire

Rare: hypersensibilité

Très rare: choc anaphylactique

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Fréquence indéterminée: augmentation de l'appétit

Troubles psychiatriques

Peu fréquent: agitation

Rare: agressivité, confusion, dépression, hallucinations, insomnie

Très rare: tics

Fréquence indéterminée: idées suicidaires, cauchemars

Troubles du système nerveux

Peu fréquent: paresthésie

Rare: convulsions

Très rare: dysgueusie, dyskinésie, dystonie, syncope, tremblements

Fréquence indéterminée: amnésie, troubles de la mémoire

Troubles oculaires

Très rare: trouble de l'accommodation de l'œil, vision floue, crises oculogyres

Affections de l'oreille et du labyrinthe

Indéterminé: vertige

Troubles cardiaques

Rare: tachycardie

Problèmes gastro-intestinaux

Peu fréquent: diarrhée

Affections hépatobiliaires

Rare: anomalie du bilan hépatique (élévation des transaminases, élévation de la bilirubinémie, Augmentation des phosphatases alcalines, augmentation de la gamma-glutamyl transférase)

Fréquence indéterminée: hépatite

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Peu fréquent: prurit, éruption cutanée

Rare: urticaire

Très rare: angio-oedème, érythème pigmenté fixe

Fréquence indéterminée: pustulosis exanthematous généralisé aigu (PEGA)

Troubles du système musculo-squelettique et du tissu conjonctif

Fréquence indéterminée: arthralgie

Troubles rénaux et urinaires

Très rare: dysurie, énurésie

Fréquence indéterminée: rétention urinaire (voir la rubrique Mises en garde et précautions)

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Peu fréquent: asthénie, malaise

Rare: œdème

Examens biologiques

Rare: prise de poids.

Réactions cutanées qui ont lieu après l'arrêt de la cétirizine

Après l'arrêt de la cétirizine, du prurit (démangeaisons intenses) et/ou de l'urticaire ont été rapportés (voir la rubrique Mises en garde et précautions).

Surdosage

Symptômes et signes

Les symptômes observés après un surdosage de cétirizine sont principalement associés à des effets sur le SNC ou à des effets suggérant une action anticholinergique.

Les événements indésirables rapportés après une prise d'au moins 5 fois la dose quotidienne recommandée sont: confusion, diarrhée, vertige, fatigue, céphalées, malaise, mydriase, prurit, inquiétude, sédation, somnolence, stupeur, tachycardie, tremblements et rétention urinaire.

Traitement

Il n'existe pas d'antidote connu à la cétirizine.

En cas de surdosage, un traitement symptomatique ou de soutien est recommandé.

La cétirizine n'est pas éliminée efficacement par hémodialyse.

La prise en charge doit être indiquée cliniquement ou comme recommandée par le centre antipoison national, le cas échéant.

Pharmacologie clinique

Pharmacodynamie

Groupe pharmacothérapeutique

Antihistaminiques à usage systémique, dérivés de pipérazine

Code ATC

R06AE07

Mécanisme d'action et effets pharmacodynamiques

La cétirizine, métabolite de l'hydroxyzine, est un antagoniste puissant et sélectif des récepteurs H1 périphériques. Des études in vitro de liaison aux récepteurs n'ont pas révélé d'affinité mesurable pour d'autres récepteurs que les récepteurs H1.

Des expériences ex vivo chez la souris ont montré que la cétirizine administrée de façon systémique n'occupe pas de manière significative les récepteurs cérébraux H1.

En association aux effets anti-H1, la cétirizine: à une dose de 10 mg une ou deux fois par jour, a montré des activités anti-allergiques, c'est-à-dire elle inhibe la phase retardée de recrutement des cellules inflammatoires, notamment des éosinophiles, dans la peau et la conjonctive des sujets atopiques soumis à une provocation antigénique, et à une dose de 30 mg/jour, elle inhibe l'afflux d'éosinophiles dans le liquide de lavage bronchoalvéolaire lors de la phase retardée de constriction bronchique induite par l'inhalation d'allergènes chez les sujets asthmatiques. De plus, la cétirizine inhibe la phase retardée de réaction inflammatoire induite chez les patients atteints d'urticaire chronique par administration intradermique de kallikréine. Il régule également à la baisse l'expression des molécules d'adhésion, telles que ICAM-1 et VCAM-1, qui sont des marqueurs de l'inflammation allergique.

Des études menées chez des volontaires sains montrent que la cétirizine, à des doses de 5 et 10 mg, inhibe fortement les réactions de l'érythème et des papules induites par de très fortes concentrations 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 a lieu dans les 20 minutes chez 50% des sujets et dans l'heure chez 95%. Cette activité persiste pendant au moins 24 heures après une seule administration.

Dans une étude contrôlée par placebo de six semaines menée chez 186 patients atteints de rhinite allergique et d'asthme léger à modéré, la cétirizine à une dose de 10 mg une fois par jour a amélioré les symptômes de la rhinite sans effet sur les fonctions pulmonaires. Cette étude a sécurisé l'emploi de la cétirizine chez les patients allergiques atteints de rhinite allergique et d'asthme léger à modéré.

Dans une étude contrôlée versus placebo, la cétirizine administrée à la dose de 60 mg pendant 7 jours n'a pas entraîné d'allongement significatif de l'intervalle QT.

À la dose préconisée, une amélioration de qualité de vie a été démontrée chez des patients traités par cétirizine ayant une rhinite allergique perannuelle et saisonnière.

Dans une étude de 35 jours menée chez des enfants âgés de 5 à 12 ans, il n'a pas été observé de diminution de l'effet antihistaminique (inhibition de l'érythème et des papules) de la cétirizine.

A l'arrêt d'un traitement par la cétirizine à doses répétées, la réactivité de la peau à l'histamine est rétablie en 3 jours.

Pharmacocinétique

Absorption

Les pics de concentrations plasmatiques mesurées à l'état d'équilibre ont été d'environ 300 ng/ml; atteints en $1,0 \pm 0,5$ h après administration orale.

La distribution des valeurs mesurées des paramètres pharmacocinétiques, tels que le pic plasmatique (C_{max}) et la zone 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 de distribution apparent est de 0,50 l/kg. La liaison aux protéines plasmatiques de la cétirizine est de $93 \pm 0,3\%$. La cétirizine ne modifie pas la liaison de la warfarine aux protéines.

Métabolisme et élimination

La cétirizine ne subit pas d'effet important de métabolisme de premier passage. Environ les deux tiers de la dose administrée sont éliminés sous forme inchangée dans les urines. La demi-vie terminale de la cétirizine est d'environ 10 heures et aucune accumulation n'est observée pour la cétirizine après administration de doses journalières de 10 mg de cétirizine pendant 10 jours.

La cinétique de la cétirizine est linéaire pour des doses comprises entre 5 et 60 mg.

Populations particulières de patients

Enfants

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

Personnes âgées

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

Insuffisance rénale

La pharmacocinétique du produit pharmaceutique était similaire chez les patients atteints d'insuffisance légère (clairance de la créatinine supérieure à 40 ml/min) et chez les volontaires sains. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée la demi-vie est augmentée d'un facteur 3 et la clairance a diminué de 70% par rapport aux volontaires sains.

Chez les patients hémodialysés (clairance de la créatinine inférieure à 7 ml/min) la demi-vie est augmentée d'un facteur 3 et la clairance est diminuée de 70% par rapport aux sujets sains après administration d'une dose orale unique de 10 mg de cétirizine. La cétirizine n'est que très faiblement éliminée par hémodialyse. Une adaptation posologique est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée ou sévère.

Insuffisance hépatique

Chez les patients atteints de maladies hépatiques chroniques (cirrhose hépatocellulaire, cholestatique et biliaire) la demi-vie est augmentée de 50% et la clairance est diminuée de 40% par rapport aux sujets sains, après administration d'une dose orale unique de 10 ou 20 mg de cétirizine.

L'adaptation posologique est nécessaire en cas d'insuffisance hépatique seulement en cas d'insuffisance rénale associée.

INFORMATIONS NON CLINIQUES

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogenèse, et des fonctions de reproduction, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

Durée de conservation

Remarque pour les sociétés d'exploitation GSK:

L'IP du pays doit inclure une ou des déclarations en fonction des données du dossier CMC enregistré.

Stockage

Remarque pour les sociétés d'exploitation GSK:

L'IP du pays doit inclure une ou des déclarations en fonction des données du dossier CMC enregistré.

Nature et contenu du récipient

Remarque pour les sociétés d'exploitation GSK:

L'IP du pays doit inclure une ou des déclarations en fonction des données du dossier CMC enregistré.

Incompatibilités

Aucune donnée pertinente n'est disponible.

Utilisation et manipulation

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

Version NCDS 06 du 02 avril 2019

