

e-Banner	Project: CO-0008040	Document: PPC-4300472	Version: 2
	Site Code: GSK0299C	Operator: UD997251	Date/Time Created: 01.Aug.2018 11:52 GMT +1

Pharma code Ref. No. 1533

Blood and lymphatic system disorders
 Very rare: thrombocytopenia
 Immune system disorders
 Rare: hypersensitivity
 Very rare: anaphylactic shock
 Metabolism and nutrition disorders
 Not known: increased appetite
 Psychiatric disorders
 Uncommon: agitation
 Rare: aggression, confusion, depression, hallucination, insomnia
 Very rare: lics
 Not known: suicidal ideation
 Nervous system disorders
 Uncommon: paraesthesia
 Rare: convulsions
 Very rare: dyspepsia, dyskinesia, dystonia, syncope, tremor
 Not known: amnesia, memory impairment
 Eye disorders
 Very rare: accommodation disorder, blurred vision, oculogyration
 Ear and labyrinth disorders
 Not known: vertigo
 Cardiac disorders
 Rare: tachycardia
 Gastrointestinal disorders
 Uncommon: diarrhoea
 Hepatobiliary disorders
 Rare: hepatic function abnormal (transaminases increased, blood bilirubin increased, blood alkaline phosphatase increased, gamma-glutamyl transferase increased)
 Skin and subcutaneous tissue disorders
 Uncommon: pruritus, rash
 Rare: urticaria
 Very rare: angioedema, fixed drug eruption
 Renal and urinary disorders
 Very rare: dysuria, enuresis
 Not known: urinary retention (see Section Warnings and Precautions)
 General disorders and administration site conditions
 Uncommon: asthenia, malaise
 Rare: oedema
 Investigations
 Rare: weight increased.
 Skin reactions occurring after discontinuation of cetirizine
 After discontinuation of cetirizine, pruritus (intense itching) and/or urticaria have been reported (see Section Warnings and Precautions).
Overdosage
 Symptoms and signs
 Symptoms observed after an overdose of cetirizine are mainly associated with CNS effects or with effects that could suggest an anticholinergic effect.
 Adverse events reported after an intake of at least 5 times the recommended daily dose are: confusion, diarrhoea, dizziness, fatigue, headache, malaise, mydriasis, pruritus, restlessness, sedation, somnolence, stupor, tachycardia, tremor, and urinary retention.
 Treatment
 There is no known specific antidote to cetirizine.
 Should overdose occur, symptomatic or supportive treatment is recommended.
 Cetirizine is not effectively removed by haemodialysis.
 Management should be as clinically indicated or as recommended by the national poisons centre, where available.
Clinical Pharmacology
Pharmacodynamic group
 Antihistamines for systemic use, piperazine derivatives
ATC Code
 R06AE07

Mechanism of Action and Pharmacodynamic effects
 Cetirizine, a human metabolite of hydroxyzine, is a potent and selective antagonist of peripheral H₁-receptors. In vitro receptor binding studies have shown no measurable affinity for receptors other than H₁-receptors.
 Et vivo experiments in mice have shown that systemically administered cetirizine does not significantly occupy the cerebral H₁-receptors.
 In addition to its anti-H₁ effect, cetirizine was shown to display anti-allergic activities: at a dose of 10 mg once or twice daily, it inhibits the late phase recruitment of inflammatory cells, notably eosinophils, in the skin and conjunctiva of atopic subjects submitted to antigen challenge, and the dose of 30 mg/day inhibits the influx of eosinophils in the bronchoalveolar lavage fluid during a late-phase bronchial constriction induced by allergen inhalation in asthmatic subjects. Moreover, cetirizine inhibits the late-phase inflammatory reaction induced in chronic urticaria patients by intradermal administration of kallikrein. It also down-regulates the expression of adhesion molecules, such as ICAM-1 and VCAM-1, which are markers of allergic inflammation.
 Studies in healthy volunteers show that cetirizine, at doses of 5 and 10 mg strongly inhibits the wheal and flare reactions induced by very high concentrations of histamine into the skin, but the correlation with efficacy is not established. The onset of activity after a single 10 mg dose occurs within 20 minutes in 50 % of the subjects and within one hour in 95 %. This activity persists for at least 24 hours after a single administration.
 In a six-week, placebo-controlled study of 186 patients with allergic rhinitis and concomitant mild to moderate asthma, cetirizine 10 mg once daily improved rhinitis symptoms and did not alter pulmonary function. This study supports the safety of administering cetirizine to allergic patients with mild to moderate asthma.
 In a placebo-controlled study, cetirizine given at the high daily dose of 60 mg for seven days did not cause statistically significant prolongation of QT interval.
 At the recommended dosage, cetirizine has demonstrated that it improves the quality of life of patients with perennial and seasonal allergic rhinitis.
 In a 35-day study in children aged 5 to 12, no tolerance to the antihistaminic effect (suppression of wheal and flare) of cetirizine was found. When a treatment with cetirizine is stopped after repeated administration, the skin recovers its normal reactivity to histamine within 3 days.
Pharmacokinetics
Absorption
 No accumulation is observed for cetirizine following daily doses of 10 mg for 10 days. The steady - state peak plasma concentration is approximately 300 ng/ml and is achieved within 1.0 ± 0.5 h.
 The distribution of pharmacokinetic parameters such as peak plasma concentration (C_{max}) and area under curve (AUC), is unimodal.
 The extent of absorption of cetirizine is not reduced with food, although the rate of absorption is decreased. The extent of bioavailability is similar when cetirizine is given as solutions, capsules or tablets.
Distribution
 The apparent volume of distribution is 0.50 l/kg. Plasma protein binding of cetirizine is 93 ± 0.3 %. Cetirizine does not modify the protein binding of warfarin.
Metabolism and Elimination
 Cetirizine does not undergo extensive first pass metabolism. About two-thirds of the dose is excreted unchanged in urine. The terminal half-life is approximately 10 hours.
 Cetirizine exhibits linear kinetics over the range 5 to 60 mg.
Special patient populations
Children
 The half-life of cetirizine was about 6 hours in children of 6-12 years and 5 hours in children 2-6 years.
Elderly
 Following a single 10 mg oral dose, the half-life increased by about 50 % and clearance decreased by 40 % in 16 elderly subjects compared to the younger subjects. The decrease in cetirizine clearance in these elderly subjects should be taken into account and may be related to their decreased renal function.
Renal impairment
 The pharmacokinetics of the drug was similar in patients with mild impairment (creatinine clearance higher than 40 ml/min) and healthy volunteers. Patients with moderate renal impairment had a 3-fold increase in half-life and 70% decrease in clearance compared to healthy volunteers.
 Patients on haemodialysis (creatinine clearance less than 7 ml/min) given a single oral 10 mg dose of cetirizine had a 3-fold increase in half-life and a 70% decrease in clearance compared to normals. Cetirizine was poorly cleared by haemodialysis. Dosing adjustment is necessary in patients with moderate or severe renal impairment.
Hepatic impairment
 Patients with chronic liver diseases (hepatocellular, cholestatic, and biliary cirrhosis) given 10 or 20 mg of cetirizine as a single dose had a 50% increase in half-life along with a 40% decrease in clearance compared to healthy subjects.
 Dosing adjustment is only necessary in hepatically impaired patients if concomitant renal impairment is present.

NON-CLINICAL INFORMATION
 Non-clinical data reveal no special hazard for humans based on conventional studies of safety pharmacology, repeated dose toxicity, genotoxicity, carcinogenic potential, toxicity to reproduction.
PHARMACEUTICAL INFORMATION
Shelf-Life
 5 Years
Storage
 Store up to 30°C
Nature and Contents of Container
 The tablets are packed in thermoformed PVC/aluminium blister strip. Pack of 10 tablets.
Incompatibilities
 Not applicable
Use and Handling
 There are no special requirements for use or handling of this product.
Manufacturer:
 UCS Farchim SA
 Z.I. de Flanchy
 10, Chemin de Croix Blanche
 1630 Bulle, Switzerland
Packaging and release site :
 Aesica Pharmaceuticals S.r.l.
 Via Praglia, 15
 10044 Pianezza (TO), Italy
Version number: 04
Version date: 02 February 2017
 Trade marks are owned by or licensed to the GSK group of companies.
 ©2018 GSK group of companies or its licensor.

Artwork copyright is the property of the GSK Group of Companies. All suppliers providing a service to GSK for printed components of any description must ensure that they have a license for all fonts / software used in conjunction with GSK artwork. The distribution and use of fonts / software without a license constitutes an intellectual property infringement. GSK will not accept any liability for the breach of third party intellectual property rights by printed component suppliers. The GSK certification / audit process requires suppliers to declare that they do not use unlicensed fonts / software and may require the supplier to produce evidence of such licenses to GSK.

Version: 1	
Harmony AMS Artwork Information Panel	
Manufacturing Site Number: GSK0299C	
Manufacturing Site(s): AESICA_PIANEZZA_ITALY	
Product Market Trade Name: Zyrtec	
Approving Market(s): Ivory Coast-CIV	
Print Process: N/A	
Colour Standard Reference: N/A	
Technical Drawing (Do NOT include version number): T1006PIL-001-04 - 305 x 296 mm	
Material Spec. (Do NOT include version number): N/A	
Material Type: N/A	N/A
Total Colours & Varnishes: 1	
BLACK	
Total Special Finishes: 0	
Body Text Size: 5.0pt	
Smallest Text Size: 5.0pt	
Leading: 5.5pt	
Horizontal Scale: 100%	
Microtext: N	
Additional Info (1): N/A	
Additional Info (2): N/A	
Additional Info (3): N/A	

200 mm Measuring Bar
If an e-banner DOES NOT appear on the top of this document, THEN this document has NOT been printed from the Harmony system.



ZYRTEC 10 mg

Dichlorhydrate de cétirizine
 comprimé pelliculé
IDENTIFICATION DU MEDICAMENT
 ZYRTEC 10 mg, comprimé pelliculé
COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE
 Chaque comprimé pelliculé contient 10 mg de dichlorhydrate de cétirizine
Excipients
 Cellulose microcristalline, lactose monohydraté, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium, Oquadry Y-1-7000 qui comprend de l'hydroxypropylméthylcellulose (E-684), du dioxyde de titane (E 171) et du macrogol 400.
FORME PHARMACEUTIQUE
 Comprimé pelliculé blanc, de forme ovale avec une barre de cassure avec le logo Y-Y.
INFORMATION CLINIQUE
Indications
 Pour le soulagement des :
 • symptômes nasaux et oculaires de la rhinite allergique saisonnière et per annuelle,
 • symptômes de l'urticaire idiopathique chronique.
Posologie et voie d'administration
 Les comprimés doivent être avalés avec un verre de liquide.
Voie d'administration
 Administration par voie orale.
Dosage et administration
Adultes
 10 mg (1 comprimé) une fois par jour.
 Une dose initiale de 5 mg (la moitié du comprimé) peut être proposée si cela conduit à un contrôle satisfaisant des symptômes.
Enfants
 Enfants âgés de 6 à 12 ans
 5 mg (la moitié du comprimé) deux fois par jour.
 Enfants de plus de 12 ans
 10 mg (1 comprimé) 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 indiqué. Afin d'utiliser cette table de dosage, une évaluation du taux de créatinine du patient est indispensable en vue de déterminer la tolérance chez ce dernier (Cl_{Cr} en ml/min). La Cl_{Cr} (ml/min) peut être évaluée à partir de la détermination de la créatinine sérique (mg/dl) en utilisant la formule suivante :

$$Cl_{Cr} = \frac{[140 - \text{âge (années)}] \times \text{poids (kg)}}{72 \times \text{creatininesérique (mg / dl)}} \quad (\times 0.85 \text{ pour les femmes})$$

Adaptations posologiques chez les patients adultes présentant une insuffisance rénale fonctionnelle

Groupe	Clairance de la créatinine (ml/min)	Dosage et fréquence
Normal	≥80	10 mg une fois par jour
Léger	50 – 79	10 mg une fois par jour
Moderé	30 – 49	5 mg une fois par jour
Sévère	< 30	5 mg une fois tous les 2 jours
Insuffisance rénale terminale - Patients sous dialyse	< 10	Contre-indiqué

Chez les patients pédiatriques souffrant d'insuffisance rénale, la dose devra être adaptée sur une base individuelle en tenant compte de la tolérance rénale, de l'âge et du poids corporel du patient.



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-indiquée :
 • 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 insuffisance rénale sévère, à moins de 10 ml/min de clairance de la créatinine.
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'hypertrophie prostatique) du fait que la cétirizine peut augmenter le risque de rétention urinaire.
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 cétirizine est arrêtée, même si ces symptômes ne sont pas présents avant l'initiation du traitement. 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 pilules n'est pas recommandée chez les enfants âgés de moins de 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 pseudéphédrine 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 entraîner 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
 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.

Appétite à conduire des véhicules et à utiliser des machines
 Les mesures objectives liées à l'appétite 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, à 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 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 placebo dans les essais à des taux de 1,0% ou plus.

Effets secondaires (WHO-ART)	Cétirizine 10 mg (n= 3260)	Placebo (n = 3061)
L'organisme dans son entièreté – troubles généraux		
Fatigue	1.63 %	0.95 %
Troubles du système nerveux central et périphérique (étourdissements)	1.10 %	0.98 %
Maux de tête	7.42 %	8.07 %
Troubles du système gastro-intestinal		
Douleurs abdominales	0.98 %	1.08 %
Assèchement de la bouche	2.09 %	0.82 %
Nausée	1.07 %	1.14 %
Troubles psychiatriques		
Somnolence	9.63 %	5.00 %
Troubles du système respiratoire		
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%
Troubles du système respiratoire		
Rhinite	1.4%	1.1%
L'organisme dans son entièreté – troubles généraux		
Fatigue	1.0%	0.3%

Pharma code Ref. No. 1533

AESICA
 Site Additional Artwork Information Panel
Production Site:
 AESICA_PIANEZZA_ITALY
 This colour is used for Technical Information purposes only. This information must not be printed on the final artwork.

NOTE TO MARKET
 Local approvers must ensure that trade mark and copyright statements included in the brief comply with guidance provided by Legal: Global Trade Marks.

IMPORTANT
 GSK LOC is responsible to approve the change documentation, artwork brief and final artwork, ensuring that it is accurate, consistent and complete.
 GSK SDC is responsible for site technical requirements and pre-press suitability.
 GSK Market is responsible to advise SDC when changes required impact the following:
Formulation
Tablet embossing
Storage conditions
Shelf Life

	Project: CO-0008040	Document: PPC-4300472	Version: 2
	Site Code: GSK0299C	Operator: UD997251	Date/Time Created: 01.Aug.2018 11:52 GMT +1

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

Des troubles sanguins et lymphatiques
Très rare: thrombocytopénie
Troubles du système immunitaire
Rare: hypersensibilité
Très rare: choc anaphylactique
Troubles métaboliques et nutritionnels Inconnus : augmentation de l'appétit
Troubles psychiatriques
Peu fréquent: agitation
Rare: agression, confusion, dépression, hallucination, insomnie
Très rare: tic
Inconnu : idées suicidaires
Troubles du système nerveux
Peu fréquent: parosmésie
Rare: convulsions
Très rare: dysgueusie, dyskinesie, dystonie, syncope, tremblements
Inconnu : amnésie, trouble de la mémoire
Troubles oculaires
Très rare: difficultés lors de l'accommodation, vision floue, oculogyration
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)
Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés
Peu fréquent: prurit, éruption cutanée
Rare: urticaire
Très rare: œdème de Quincke, érythème pigmenté fixe
Troubles rénaux et urinaires
Très rare: dysurie, enurésie
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 le Centre national de poisons, le cas échéant.

PHARMACOLOGIE CLINIQUE

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

Code ATO
R06AE07

Mécanisme d'action

La cétirizine (code ATO R06AE07), métabolite humain de l'hydroxyzine, est un puissant antagoniste sélectif des récepteurs périphériques H1. Les études conventionnelles *in vitro* du récepteur n'ont montrés 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 kaillirène. 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 ondes érythémateuses : 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
Aucune accumulation n'est observée pour la cétirizine après administration de doses quotidiennes de 10 mg pendant 10 jours. La constante - Le niveau du pic de la concentration plasmatique maximale est d'environ 300 ng / ml et est atteint en 1.0 \pm 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 85,03%.

La cétirizine ne modifie pas la liaison de la warfarine aux protéines.

Métabolisme et élimination
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. La cétirizine présente une activité de liaison 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 à des volontaires sains. 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 géotoxicité, de potentiel cancérogène, de toxicité de la reproduction.

INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

Durée de conservation
5 ans

Conservation
A conserver à une température ne dépassant 30°C.

Nature et contenu de l'emballage
Comprimés sous blister thermoformé PVC/aluminium. Boîte de 10 comprimés.

Incompatibilités
Non applicable

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

Fabricant
UCB Farchim SA
Z.I. de Planchy
10, Chemin de Croix Blanche
1630 Bulls, Suisse

Site de conditionnement et de libération
Aesica Pharmaceuticals S.r.l.
Via Praglia 15
10044 Pianezza (TO), Italie

Numéro de la version : 04
Date de la version : 02 février 2017

Les marques appartiennent ou sont concédées aux sociétés du groupe GSK

©2018 Sociétés du groupe GSK ou ses concédants.

ZYRTEC 10 mg

Cétirizine dihydrochloride
film-coated tablet

NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

ZYRTEC 10 mg, film-coated tablet

QUALITY AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each film-coated tablet contains 10 mg of cetirizine dihydrochloride.

Excipients

Microcrystalline cellulose, lactose monohydrate, colloidal anhydrous silica, magnesium stearate, Opadry Y-1-7000

PHARMACEUTICAL FORM

White, coloring, film-coated tablet, with a bisect line and Y-Y logo.

CLINICAL INFORMATION

Indications

For the relief of:

- nasal and ocular symptoms of seasonal and perennial allergic rhinitis,
- symptoms of chronic idiopathic urticaria.

Dosage and Administration

The tablets need to be swallowed with a glass of liquid.

Route of Administration

For oral use.

Adults

10 mg (1 tablet) once daily.

A 5 mg starting dose (half of the tablet) may be proposed if this leads to satisfactory control of the symptoms.

Children

Children aged from 6 to 12 years

5 mg (half of the tablet) twice daily.

Children over 12 years of age

10 mg (1 tablet) once daily.

Elderly

Data does not suggest that the dose needs to be reduced in elderly subjects provided that the renal function is normal.

Renal impairment

Since cetirizine is mainly excreted via renal route, in cases no alternative treatment can be used, the dosing intervals must be individualised according to renal function.

Refer to the following table and adjust the dose as indicated. To use this dosing table, an estimate of the patient's creatinine clearance (CL_{cr}) in ml/min is needed. The CL_{cr} (ml/min) may be estimated from serum creatinine (mg/dl) determination using the following formula:

$$CL_{cr} = \frac{[140 - \text{age}(\text{years})] \times \text{weight}(\text{kg})}{72 \times \text{serum creatinine}(\text{mg}/\text{dl})} \quad (\times 0.85 \text{ for women})$$

Dosing adjustments for adult patients with impaired renal function

Group	Creatinine clearance (ml/min)	Dosage and frequency
Normal	≥ 80	10 mg once daily
Mild	50 – 79	10 mg once daily
Moderate	30 – 49	5 mg once daily
Severe	< 30	5 mg once every 2 days
End-stage renal disease - Patients undergoing dialysis	< 10	Contraindicated

In paediatric patients suffering from renal impairment, the dose will have to be adjusted on an individual basis taking into account the renal clearance, age and body weight of the patient.

Hepatic impairment

No dose adjustment is needed in patients with solely hepatic impairment.

Patients with hepatic impairment and renal impairment

Dose adjustment is recommended (see Renal Impairment above).



Contraindications

Cetirizine is contraindicated in:

- hypersensitivity to any of the constituents of this formulation, to hydroxyzine or to any piperazine derivatives,
- patients with severe renal impairment at less than 10 ml/min creatinine clearance.

Warnings and Precautions

Alcohol

At therapeutic doses, no clinically significant interactions have been demonstrated with alcohol (for a blood alcohol level of 0.5 g/L). Nevertheless, precaution is recommended if alcohol is taken concomitantly (see Section Interactions).

Increased risk of urinary retention

Caution should be taken in patients with predisposition factors of urinary retention (e.g. spinal cord lesion, prostatic hyperplasia) as cetirizine may increase the risk of urinary retention.

Patients at risk of convulsions

Caution in epileptic patients and patients at risk of convulsions is recommended.

Skin reactions

Pruritus and/or urticaria may occur when cetirizine is stopped, even if those symptoms were not present before treatment initiation. In some cases, the symptoms may be intense and may require treatment to be restarted. The symptoms should resolve when the treatment is restarted.

Children

The use of the film-coated tablet formulation is not recommended in children aged less than 6 years since this formulation does not allow for appropriate dose adaptation. It is recommended to use a paediatric formulation of cetirizine (Please be aware that in some markets, film-coated tablets may be indicated in children 12 years and above).

The use of the hard capsules formulation is not recommended in children aged less than 12 years since this formulation does not allow for appropriate dose adaptation. It is recommended to use a paediatric formulation of cetirizine.

Allergy skin tests

Allergy skin tests are inhibited by antihistamines and a wash-out period of 3 days is recommended before performing them.

Food

The extent of absorption of cetirizine is not reduced with food, although the rate of absorption is decreased.

Interactions

Due to the pharmacokinetic, pharmacodynamic and tolerance profile of cetirizine, no interactions are expected with this antihistamine. Neither pharmacodynamic nor significant pharmacokinetic interaction was reported in drug-drug interaction studies performed, notably with pseudoephedrine or theophylline (400 mg/day).

Alcohol and other CNS depressants

In sensitive patients, the concurrent use of alcohol or other CNS depressants may cause additional reductions in alertness and impairment of performance, although cetirizine does not potentiate the effect of alcohol (0.5 g/L blood level) (see Section Warnings and Precautions).

Pregnancy and Lactation

Fertility
Limited data is available on human fertility but no safety concern has been identified.

Animal data show no safety concern for human reproduction.

Pregnancy

Caution should be exercised when prescribing to pregnant women.

For cetirizine prospectively collected data on pregnancy outcomes do not suggest potential for maternal or foetal/embryonic toxicity above background rates.

Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to pregnancy, embryonal/foetal development, parturition or postnatal development.

Lactation

Caution should be exercised when prescribing cetirizine to lactating women.

Cetirizine is excreted in human milk at concentrations representing 25% to 90% of those measured in plasma, depending on sampling time after administration.

Ability to perform tasks that require judgement, motor or cognitive skills

Objective measurements of driving ability, sleep latency and assembly line performance have not demonstrated any clinically relevant effects at the recommended dose of 10 mg.

However, patients who experience somnolence should refrain from driving, engaging in potentially hazardous activities or operating machinery.

Patients intending to drive, engaging in potentially hazardous activities or operating machinery should not exceed the recommended dose and should take their response to the medicinal product into account.

Adverse Reactions

Clinical Trial Data

Clinical studies have shown that cetirizine at the recommended dosage has minor adverse effects on the CNS, including somnolence, fatigue, dizziness and headache.

In some cases, paradoxical CNS stimulation has been reported.

Although cetirizine is a selective antagonist of peripheral H₁-receptors and is relatively free of anticholinergic activity, isolated cases of micturition difficulty, eye accommodation disorders and dry mouth have been reported.

Instances of abnormal hepatic function with elevated hepatic enzymes accompanied by increased bilirubin have been reported. Mostly this resolves upon discontinuation of the treatment with cetirizine.

Double blind controlled clinical trials comparing cetirizine to placebo or other antihistamines at the recommended dosage (10 mg daily for cetirizine), of which qualified safety data are available, included more than 3200 subjects exposed to cetirizine.

From this pooling, the following adverse reactions were reported for cetirizine 10 mg in the placebo-controlled trials at rates of 1.0 % or greater:

Adverse reactions (WHO-ART)	Cetirizine 10 mg (n= 3260)	Placebo (n = 3061)
<i>Body as a whole – general disorders</i>		
Fatigue	1.63 %	0.95 %
<i>Central and peripheral nervous system disorders</i>		
Dizziness	1.10 %	0.98 %
Headache	7.42 %	6.07 %
<i>Gastro-intestinal system disorders</i>		
Abdominal pain	0.98 %	1.08 %
Dry mouth	2.09 %	0.82 %
Nausea	1.07 %	1.14 %
<i>Psychiatric disorders</i>		
Somnolence	9.63 %	5.00 %
<i>Respiratory system disorders</i>		
Pharyngitis	1.29 %	1.34 %

Although statistically more common than under placebo, somnolence was mild to moderate in the majority of cases. Objective tests as demonstrated by other studies have demonstrated that usual daily activities are unaffected at the recommended daily dose in healthy young volunteers.

Paediatric population

Adverse reactions at rates of 1 % or greater in children aged from 6 months to 12 years, included in placebo-controlled clinical trials are:

Adverse reactions (WHO-ART)	Cetirizine (n=1656)	Placebo (n =1294)
<i>Gastro-intestinal system disorders</i>		
Diarrhoea	1.0 %	0.6 %
<i>Psychiatric disorders</i>		
Somnolence	1.8 %	1.4 %
<i>Respiratory system disorders</i>		
Rhinitis	1.4 %	1.1 %
<i>Body as a whole – general disorders</i>		
Fatigue	1.0 %	0.3 %

Post Marketing Data

Adverse drug reactions (ADRs) are listed below by MedDRA system organ class and by frequency.

Frequencies are defined as:

Very common $\geq 1/10$

Common $\geq 1/100$ to $<1/10$

Uncommon $\geq 1/1000$ to $<1/100$

Rare $\geq 1/10000$ to $<1/1000$

Very rare $<1/10000$

Not known (cannot be estimated from the available data).

GSK0299C

Artwork copyright is the property of the GSK Group of Companies. All suppliers providing a service to GSK for printed components of any description must ensure that they have a license for all fonts / software used in conjunction with GSK artwork. The distribution and use of fonts / software without a license constitutes an intellectual property infringement. GSK will not accept any liability for the breach of third party intellectual property rights by printed component suppliers. The GSK certification / audit process requires suppliers to declare that they do not use unlicensed fonts / software and may require the supplier to produce evidence of such licence to GSK.

Version: 1		
Harmony AMS		
Artwork Information Panel		
Manufacturing Site Number: GSK0299C		
Manufacturing Site(s): AESICA_PIANEZZA_ITALY		
Product Market Trade Name: Zyrtec		
Approving Market(s): Ivory Coast-CIV		
Print Process: N/A		
Colour Standard Reference: N/A		
Technical Drawing (Do NOT include version number): T1006PIL-001-04 - 305 x 296 mm		
Material Spec. (Do NOT include version number): N/A		
Material Type: </		