

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

RhinoSinutab 5 mg / 120 mg tabletten met verlengde afgifte

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 tablet met verlengde afgifte bevat 5 mg cetirizinedihydrochloride en 120 mg pseudoefedrine hydrochloride.

Hulpstoffen met bekend effect: bevat lactose en natrium.
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten met verlengde afgifte

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

RhinoSinutab is aangewezen voor de behandeling van symptomen, zoals neuscongestie, niezen, rhinorrhoea, nasale en oculaire pruritus, die gepaard gaan met allergische rhinitis, al dan niet seizoensgebonden. RhinoSinutab is aangewezen als zowel de anti-allergische activiteit van cetirizine als de nasale decongestie van pseudoefedrine gewenst zijn.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Volwassenen en kinderen vanaf 12 jaar:

1 tablet tweemaal per dag ('s ochtends en 's avonds). De tabletten moeten worden ingenomen met een beetje vloeistof, zonder te breken of te kauwen, met of zonder voedsel. Neem niet meer dan 2 tabletten (10 mg cetirizine, 240 mg pseudoefedrine) in per 24 uur. De behandelingsduur mag de symptomatische periode niet overschrijden en zal niet langer zijn dan 2 à 3 weken. Na verdwijning van de nasale symptomen, kan de behandeling met enkel een antihistaminicum worden verdergezet.

Hoewel cetirizine en pseudoefedrine hun doeltreffendheid bij kinderen ouder dan 2 jaar hebben bewezen, werd RhinoSinutab niet onderzocht bij kinderen jonger dan 12 jaar.

Speciale populaties:

Patiënten met nierfunctiestoornissen

Bij patiënten met een nierfunctiestoornis zijn geen gegevens voorhanden voor het vaststellen van de ratio werkzaamheid/veiligheid. Omdat cetirizine voornamelijk via de nieren wordt uitgescheiden, moeten in het geval dat geen alternatieve behandeling kan worden toegepast, de doseringsintervallen individueel worden aangepast overeenkomstig de nierfunctie. Voor het aanpassen van de dosis wordt verwezen naar onderstaande tabel. Om van deze tabel gebruik te maken is een berekening noodzakelijk van de creatinineklaring (CL_{cr}) van de patiënt in ml/min. De CL_{cr} (ml/min) kan berekend worden uitgaande van de serumcreatininebepaling (mg/dl) door middel van de volgende formule:

$$CL_{cr} = \frac{[140 - \text{leeftijd (jaren)}] \times \text{gewicht (kg)}}{72 \times \text{serum creatinine (mg/dl)}} \quad (\times 0,85 \text{ voor vrouwen})$$

Dosisaanpassing bij volwassen patiënten met een nierfunctiestoornis:

Nierfunctie	Creatinineklaring (ml/min):	Dosering en frequentie:
Normaal	≥ 80	10 mg cetirizine (overeenkomend met 2 tabletten RhinoSinutab) per dag
Licht verstoord	50 – 79	10 mg cetirizine (overeenkomend met 2 tabletten RhinoSinutab) per dag
Matig verstoord	30 – 49	5 mg cetirizine (overeenkomend met 1 tablet RhinoSinutab) per dag
Ernstig verstoord	< 30	5 mg cetirizine (overeenkomend met 1 tablet RhinoSinutab) om de 2 dagen
Terminale nierinsufficiëntie, Dialysepatiënten	< 10	Gecontra-indiceerd

Patiënten met een leverfunctiestoornis

Bij patiënten met uitsluitend een leverfunctiestoornis is geen aanpassing van de dosis nodig.

Patiënten met een lever- en nierfunctiestoornis

Aanpassing van de dosis wordt aanbevolen (zie: "Patiënten met nierfunctiestoornissen" hierboven).

Ouderen (65 jaar en ouder)

De nierfunctie verslechtert met de leeftijd en het is aangetoond dat deze verslechtering een invloed heeft op de eliminatie van cetirizine. Daarom wordt een maximale dosis van 5 mg cetirizine (overeenkomend met 1 tablet RhinoSinutab) 1x/dag aanbevolen.

4.3 Contra-indicaties

RhinoSinutab is gecontra-indiceerd:

- in geval van overgevoeligheid voor de werkzame stoffen, voor efedrine, hydroxyzine of elk ander piperazine of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen;
- in geval van ernstige hypertensie of slecht gereguleerde hypertensie of coronaire aandoeningen;
- in geval van een voorgeschiedenis van beroerte of een hoog risico op het ontwikkelen van een hemorragische beroerte;
- in geval van ernstige acute of chronische nieraandoening/nierfalen;
- in geval van zeer ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 10 ml/min);
- in geval van niet gecontroleerde hyperthyroïdie, ernstige aritmieën, toename van de oogdruk, urineretentie of feochromocytoom;
- in geval van toediening van antihypertensiva, zoals β -blokkers, van sympathicomimetica, dihydroergotamine en amfetamines;
- tijdens een behandeling met MAOI's, ook gedurende de eerste 2 weken na stopzetting van de behandeling. Gelijktijdig gebruik van deze geneesmiddelen kan leiden tot een verhoging van de bloeddruk of tot een hypertensieve crisis (zie rubriek 4.5);
- bij kinderen onder de 12 jaar (zie rubriek 4.4).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Als de symptomen aanhouden of verergeren of als er nieuwe symptomen optreden, moet het gebruik gestopt worden en een arts geraadpleegd worden.

RhinoSinutab mag niet ingenomen worden:

- door patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen van galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie;
- door kinderen onder de 12 jaar (zie rubriek 4.3) omdat de combinatie niet bestudeerd is in deze leeftijdsgroep en door de aanwezigheid van pseudoefedrine.

De inname van RhinoSinutab moet stopgezet worden en een arts moet geraadpleegd worden:

- posterieur reversibel encefalopathiesyndroom (PRES) en reversibel cerebraal vasoconstrictiesyndroom (RCVS): gevallen van PRES en RCVS zijn gemeld bij gebruik van

producten die pseudo-efedrine bevatten (zie rubriek 4.8). Het risico is verhoogd bij patiënten met ernstige of slecht gereguleerde hypertensie, of met ernstige acute of chronische nieraandoening/nierfalen (zie rubriek 4.3). De behandeling met pseudo-efedrine moet worden stopgezet en er moet onmiddellijk medische hulp worden ingeroepen als de volgende symptomen optreden: plotselinge ernstige hoofdpijn of donderslaghoofdpijn, misselijkheid, braken, verwardheid, insulpen en/of visuele stoornissen. De meeste gerapporteerde gevallen van PRES en RCVS verdwenen na stopzetting en passende behandeling.

- als zich plotselinge buikpijn, rectale bloedingen of andere symptomen van ischemische colitis ontwikkelen (zie rubriek 4.8), aangezien er meldingen geweest zijn van ischemische colitis met pseudoefedrine;
- indien tekenen en symptomen zoals de vorming van kleine pustels met of zonder pyrexie of erytheem worden waargenomen. Ernstige huidreacties zoals acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP) kunnen voorkomen met producten die pseudoefedrine of cetirizine bevatten. Deze acute uitbraak van pustulose kan optreden binnen de eerste 2 dagen van de behandeling, gepaard gaande met koorts en een veelvoud aan kleine, vooral niet-folliculaire pustels die voorkomen met een uitgebreid oedemateus erytheem, en met name voorkomen in huidplooiën, op de torso, en op de bovenste ledematen. Patiënten dienen nauwkeurig te worden opgevolgd;
- bij ischemische opticusneuropathie: gevallen van ischemische opticusneuropathie zijn gemeld met pseudoefedrine. De behandeling met pseudoefedrine dient te worden gestaakt als er sprake is van een plotseling verlies van het gezichtsvermogen of verminderd scherpzien, zoals scotoom.

RhinoSinutab moet onder begeleiding van een arts worden gebruikt:

- door patiënten met een reeds bestaande cardiovasculaire ziekte, in het bijzonder patiënten met een coronaire hartziekte en hypertensie, zeker bij personen ouder dan 50 jaar;
- door patiënten met lever- of nieraandoeningen (zie rubriek 5.2.5): de arts moet bepalen of een andere dosis nodig is;
- door patiënten met een schildklierziekte, diabetes, verminderde nierfunctie (zie rubriek 5.2.5), volwassenen met problemen met urineren door prostaatvergroting of patiënten met dysfunctie van de ureter. Deze patiënten dienen pseudoefedrine enkel onder begeleiding van een arts te gebruiken.

RhinoSinutab moet met voorzichtigheid gebruikt worden:

- door patiënten met tachycardie, aritmie, ischemische cardiopathie en bij bejaarden;
- indien tegelijk alcohol ingenomen wordt. Bij therapeutische doses zijn geen klinisch significante interacties met alcohol aangetoond;
- bij patiënten behandeld met tricyclische antidepressiva, linezolid en digitalispreparaten. Zoals bij stimulantia met centrale werking werd ook misbruik waargenomen met pseudoefedrine;
- wanneer het gelijktijdig gebruikt wordt met gehalogeneerde anesthetica zoals chloroform, enflurane, isoflurane, cyclopropan en halothaan, aangezien dit een ventriculaire aritmie kan veroorzaken of verergeren.

RhinoSinutab bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er werden geen klinisch significante interacties beschreven met cetirizine maar voorzichtigheid is aanbevolen in geval van gelijktijdig gebruik van sedativa.

Het gelijktijdig gebruik van RhinoSinutab met een MAOI (mono-amine-oxidase inhibitor) kan een verhoging van de bloeddruk veroorzaken. Gezien de lange werkingsduur van MAOI's is deze interactie nog mogelijk gedurende 2 weken na het stopzetten van dergelijke behandeling.

Pseudoefedrine werkt als vaatvernauwend middel door stimulatie van adrenoceptoren en verplaatsing van norepinefrine van neuronale opslagplaatsen. Omdat MAOI's het metabolisme van sympathicomimetische aminen belemmeren en de opslag van mogelijk vrijkomende norepinefrine in adrenerge zenuwcellen verhogen, kunnen MAOI's het onderdrukkende effect van pseudoefedrine versterken. In de medische literatuur zijn acute hypertensieve crises gerapporteerd bij gelijktijdig gebruik van MAOI's en sympathicomimetische aminen.

Een verhoogde bloeddruk kan eveneens voorkomen bij gelijktijdige toediening van dihydroergotamine of linezolid.

Sympathicomimetische amines kunnen het antihypertensieve effect van methyldopa verminderen, evenals dat van α - en β -blokkers. Tricyclische antidepressiva kunnen een potentiëring van het bloeddrukverhogend effect van pseudoefedrine veroorzaken.

De ectopische activiteit van een pacemaker kan toenemen als pseudoefedrine samen met digitaline wordt gebruikt. De inname van RhinoSinutab wordt derhalve afgeraden bij met digitaline behandelde patiënten.

Antacida verhogen de snelheid van resorptie van pseudoefedrine, terwijl kaolien dit vermindert.

Allergie-huidtests worden geïnhibeerd door antihistaminica en een gepaste wash-out periode is dan ook vereist alvorens deze tests uit te voeren.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen of slechts een beperkte hoeveelheid gegevens voorhanden over het gebruik van de combinatie van cetirizine en pseudoefedrine bij zwangere vrouwen. Het gebruik van pseudoefedrine tijdens de eerste drie maanden van de zwangerschap werd in verband gebracht met een verhoogde frequentie van gastroschisis (een ontwikkelingsstoornis in de buikwand met buikwandbreuk) en van atresie van de dunne darm (aangeboren obstructie van de dunne darm).

Gegevens over een beperkt aantal blootgestelde zwangerschappen wijzen niet op ongunstige gevolgen van cetirizine op de zwangerschap of op de gezondheid van de foetus/pasgeborene.

Dierproeven volstaan niet met betrekking tot de reproductieve toxiciteit van de combinatie van cetirizine en pseudoefedrine (zie hoofdstuk 5.3).

De combinatie van cetirizine en pseudoefedrine wordt niet aanbevolen tijdens de zwangerschap en bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd die geen anticonceptie gebruiken.

Borstvoeding

Cetirizine en pseudoefedrine worden uitgescheiden in de moedermelk. De combinatie van cetirizine en pseudoefedrine wordt dan ook niet aanbevolen tijdens de borstvoeding.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar met betrekking tot de vruchtbaarheid bij mensen. Hoge dosis via orale toediening van pseudoefedrine (een viervoud van de maximale aanbevolen dosis bij de mens op basis van allometrische schaalvergroting; 25 maal hoger bij vergelijking van de mg/kg dosis) toonde geen effecten aan op de mannelijke vruchtbaarheid bij ratten, terwijl een hoge dosis via intraperitoneale toediening bij ratten resulteerde in effecten op de mannelijke vruchtbaarheid (zie 5.3). De relevantie van een hoge dosis via intraperitoneale toediening voor de mens is niet gekend.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Uit objectieve bepalingen van de rijvaardigheid, de slaaplatentie en de uitvoering van lopende band werkzaamheden is niet gebleken dat, bij de aanbevolen dosis van 10 mg cetirizine, sprake is van klinisch relevante effecten.

Patiënten die van plan zijn te gaan rijden, mogelijk gevaarlijke activiteiten te gaan ondernemen of machines te gaan bedienen, dienen de aanbevolen dosis niet te overschrijden en dienen rekening te houden met hun reactie op het gebruik van dit geneesmiddel.

Bij gevoelige patiënten kan het gelijktijdige gebruik van alcohol of andere onderdrukkers van het centraal zenuwstelsel leiden tot een verminderde alertheid en een verminderd functioneren.

4.8. Bijwerkingen

De meest voorkomende bijwerkingen zijn mild tot matig ernstig. Patiënten moeten de inname stopzetten en hun arts raadplegen als zenuwachtigheid, draaierigheid, slaperigheid, stuipen, slapeloosheid of hallucinaties optreden, of als de symptomen niet verbeteren. Ernstige cardiovasculaire effecten zoals hartkloppingen, tachycardie, hypertensie, angio-oedeem of cardiovasculaire collaps werden waargenomen. Deze cardiotoxische effecten waren gewoonlijk geassocieerd met dosissen die hoger waren dan aanbevolen. Patiënten moeten dan de inname stopzetten en direct hun arts raadplegen. Overgevoelighedsreacties zoals erythema fixatum werden

gemeld; patiënten moeten de inname onmiddellijk stopzetten en hun arts contacteren als er tekenen van een allergische reactie optreden.

De ongewenste reacties die zijn vastgesteld bij patiënten behandeld met cetirizine, pseudoefedrine of de combinatie van beide stoffen, tijdens klinische onderzoeken en ervaring nadat het product op de markt is gebracht, zijn hieronder vermeld per systeemorgaanklasse. De frequenties worden vermeld op basis van de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ en $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$ en $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$ en $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Een aantal van de bijwerkingen werden geïdentificeerd tijdens klinische studies met de hieronder vermelde frequentie. Een deel van de bijwerkingen werd echter spontaan gemeld tijdens het gebruik na het op de markt brengen. Daarvoor kon op basis van de beschikbare gegevens geen frequentie worden vastgesteld en is deze bijgevolg geklasseerd als 'niet bekend'.

Ongewenste reacties vastgesteld met cetirizine, pseudoefedrine of de combinatie, tijdens klinische studies of door ervaring nadat het product op de markt is gebracht	
<i>Systeemorgaanklasse</i> <i>Frequentie categorie</i>	Cetirizine 5-20 mg / Pseudoefedrine 60-120 mg multi-dose/ Cetirizine 5 mg + Pseudoefedrine 120 mg multi-dose (N=3326) <i>Ongewenste reactie</i>
<i>Immuunsysteemaandoeningen</i> Soms	Overgevoeligheidsreacties (waaronder anafylactische shock)
<i>Psychische stoornissen</i> Vaak Soms Zelden Zeer zelden Niet bekend	Slapeloosheid Zenuwachtigheid Angst Agitatie Hallucinatie Euforische stemming Hallucinatie, visueel Rusteloosheid Agressie
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i> Zeer vaak Vaak Zelden Zeer zelden Niet bekend	Hoofdpijn Slaperigheid Vertigo Draaierigheid Duizeligheid Convulsies Tremor Syncope Psychomotorische hyperactiviteit (in de pediatrische populatie) Cerebrovasculair accident ^a Posterieur reversibel encefalopathiesyndroom (PRES) (zie rubriek 4.4) Reversibel cerebraal vasoconstrictiesyndroom (RCVS) (zie rubriek 4.4) Paresthesie Dysgeusie Dyskinesie Dystonie Geheugenstoornis
<i>Oogaandoeningen</i> Soms Zeer zelden Niet bekend	Oogzwellings Wazig zien Accommodatieaandoening Mydriase

	Oogpijn Verminderd gezichtsvermogen Fotofobie Ischemische opticusneuropathie
<i>Hartaandoeningen</i> Vaak Soms Zelden Niet bekend	Tachycardie Hartkloppingen Aritmie Myocardinfarct ^a
<i>Bloedvataandoeningen</i> Soms Zeer zelden	Hypertensie Cardiovasculaire collaps
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</i> Soms	Dyspneu Hoesten
<i>Maagdarmsstelselaandoeningen</i> Vaak Soms Zelden Niet bekend	Nausea Droge mond Diarree Braken Ischemische colitis Abdominaal ongemak
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i> Soms Zelden Zeer zelden Niet bekend	Urticaria Pruritus Rash Droge huid Verhoogde zweetsecretie Angio-oedeem Erythema fixatum Acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</i> Niet bekend	Artralgie
<i>Nier- en urinewegaandoeningen</i> Zelden Zeer zelden	Mictiestoornissen Dysurie Bedwateren Urineretentie
<i>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</i> Niet bekend	Erectiestoornis
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i> Vaak Soms Zelden Zeer zelden Niet bekend	Asthenie Vermoeidheid Malaise Bleekheid Abnormaal gevoel Zich zenuwachtig voelen Jeuk na stopzetting
<i>Onderzoeken</i> Zelden Niet bekend	Verhoogde leverfunctiewaarden Gewichtstoename

^a: Deze voorvallen werden in zeer zeldzame gevallen gemeld na het in de handel brengen. Een recente veiligheidsstudie na toelating (PASS) leverde geen bewijs op van verhoogd risico op myocardinfarct of

cerebrovasculair accident als gevolg van het gebruik van vasoconstrictoren voor nasale decongestie, waaronder pseudoefedrine.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

www.fagg.be

Afdeling Vigilantie:

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

1. Pseudoefedrine

Symptomen: een overdosering met pseudoefedrine kan aanleiding geven tot nausea, braken, mydriasis, tachycardie, aritmie, hypertensie, tekens van onderdrukking van het centraal zenuwstelsel (sedatie, apneu, bewustzijnsverlies, cyanose en cardiovasculaire collaps) of sympathicomimetische symptomen waaronder stimulatie van het centraal zenuwstelsel, insomnie, hallucinaties, beven, epilepsieaanvallen, angst, agitatie, hartkloppingen en reflexbradycardie; deze kunnen fataal zijn. Andere effecten kunnen zijn: dysritmieën, hypertensieve crisis, hypotensie, intracerebrale bloeding, myocardinfarct, psychosen, rhabdomyolyse, hypokaliëmie en ischemische colitis.

Pediatrische bevolking: na een overdosis bij kinderen is slaperigheid gerapporteerd.

Behandeling: de behandeling gebeurt bij voorkeur in het ziekenhuis en dient symptomatisch en ondersteunend te zijn. Bij de behandeling dient rekening te worden gehouden met de mogelijke inname van bijkomende geneesmiddelen. Als het slachtoffer niet spontaan braakt, moet dit worden uitgelokt. Een maagspoeling wordt aanbevolen. Na het braken kan de overblijvende hoeveelheid van het geneesmiddel in de maag geabsorbeerd worden door toediening van actieve kool in suspensie in water. Het is aangewezen algemene ondersteunende maatregelen te nemen, zoals een frequente controle van de vitale tekens.

Er is geen antidotum gekend. Sympathicomimetische amines mogen niet worden gebruikt.

Hypertensie dient behandeld te worden met een α -blokker en tachycardie met een β -blokker.

Epilepsie-aanvallen kunnen behandeld worden met 10 mg diazepam intraveneus (of met 0,5 mg/kg rectaal bij kinderen).

2. Cetirizine

Symptomen: bijwerkingen waarvan melding is gemaakt na inname van minimaal vijf keer de aanbevolen dagelijkse dosis zijn: verwardheid, diarree, duizeligheid, vermoeidheid, hoofdpijn, malaise, mydriasis, pruritus, rusteloosheid, sedatie, slaperigheid, stupor, tachycardie, tremor, hypertensie en urineretentie.

Pediatrische bevolking: hyperactiviteit en ernstige lethargie zijn waargenomen bij kinderen.

Behandeling: tot dusver bestaat er geen specifiek antidotum.

In geval van ernstige overdosering moet zo snel mogelijk een maagspoeling worden uitgevoerd. Het verdient aanbeveling algemene ondersteunende maatregelen te nemen, zoals een frequente controle van de vitale tekens.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: nasale decongestiva voor systemisch gebruik, sympathicomimetica, pseudoefedrinecombinaties, ATC-code: R01BA52

De farmacodynamische activiteit van RhinoSinutab is een rechtstreeks gevolg van de additieve effecten van zijn bestanddelen.

Cetirizine, een humane metaboliet van hydroxyzine, is een krachtige en selectieve antagonist van de perifere H1-receptoren. Uit *in-vitro* onderzoeken naar receptorbinding is niet gebleken dat er meetbare affiniteit is voor andere dan H1-receptoren.

Het is aangetoond dat cetirizine, naast een anti-H1-effect, ook een anti-allergische werking vertoont: bij een dosis van 10 mg een- of tweemaal per dag remt het middel het aantrekken van inflammatoire cellen in de late fase, met name eosinofielen, in de huid en de conjunctiva van atopische proefpersonen die een antigeenprovocatie aangingen; de dosis van 30 mg/dag remt de instroom van eosinofielen in de vloeistof van bronchoalveolaire lavage tijdens een vernauwing van de bronchiën in de late fase, die is opgewekt bij astmatische proefpersonen door inademing van een allergeen. Bovendien zorgt cetirizine voor remming van de ontstekingsreactie in de late fase, die is opgewekt bij patiënten met chronische urticaria door intradermale toediening van kallikreïne. Uit onderzoeken met gezonde vrijwilligers is gebleken dat cetirizine, bij een dosis van 5 en 10 mg, zorgt voor een sterke remming van de flare-en-whealreacties die werden opgewekt door zeer hoge concentraties histamine in de huid. De werking na één dosis van 10 mg gaat binnen de 20 minuten in. Deze werking houdt minimaal 24 uur na een enkelvoudige toediening aan.

Pseudoefedrine is een α -sympathicomimetisch geneesmiddel dat omwille van zijn vasoconstrictieve eigenschappen leidt tot een vermindering van de zwelling van het neusslijmvlies. Stimulatie van α 1-adrenoceptoren op capacitieve bloedvaten van de nasale mucosa (postcapillaire venules) resulteert in vaatvernauwing, een kleiner bloedvolume en een kleiner volume van de nasale mucosa (nasale decongestie). Vernauwde bloedvaten laten minder vloeistof toe tot de slijmvliesen van de neus, keel en sinussen, wat leidt tot een vermindering van de ontsteking van de neusmembranen en een daling van slijmproductie. Door vernauwing van de bloedvaten, voornamelijk deze gelokaliseerd in de neusgangen, veroorzaakt pseudoefedrine zo een vermindering van de nasale congestie.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Cetirizine

Cetirizine wordt snel en vrijwel volledig geabsorbeerd met een tijd tot maximale concentratie (T_{max}) van ongeveer 1 uur na orale toediening van tabletten bij volwassenen. Wanneer gezonde vrijwilligers meerdere doses cetirizine toegediend kregen (tabletten van 10 mg 1x/dag gedurende 10 dagen) werd een gemiddelde piekplasmaconcentratie (C_{max}) van 311 ng/ml waargenomen. Er wordt geen accumulatie waargenomen. De farmacokinetiek van cetirizine is lineair voor orale doses variërend tussen 5 en 60 mg. Voedsel heeft geen effect op de mate van blootstelling (AUC) van de cetirizine tablet, maar T_{max} wordt vertraagd met 1,7 uur en C_{max} daalt met 23% in aanwezigheid van voedsel.

Pseudoefedrine

Pseudoefedrine wordt snel en volledig uit het maag-darmkanaal geabsorbeerd. De orale biologische beschikbaarheid van pseudoefedrine is hoog, zoals is vastgesteld aan de hand van urineonderzoeken van meer dan 96% van de toegediende doses. Wanneer pseudoefedrine wordt ingenomen na een maaltijd met een hoog vetgehalte, neemt de absorptiesnelheid af, waardoor het een uur langer duurt tot de maximumconcentraties zijn bereikt. Voedsel heeft geen invloed op de absorptiesnelheid en mate van absorptie van pseudoefedrine uit de diverse toedieningsvormen met verlengde afgifte.

Na één orale dosis van een 12 uur werkende tablet van 120 mg, variëren de gemiddelde maximale plasmaconcentraties van 318 tot 328 ng/ml na 5,0 uur. Na één orale dosis van een 24 uur werkende tablet van 240 mg variëren de gemiddelde maximale plasmaconcentraties van 442,1 tot 443,0 ng/ml na

respectievelijk 9,0 en 12,0 uur. Een herhaaldelijke orale dosering van één tablet van 120 mg tweemaal per dag resulteert in gemiddelde maximumconcentraties van 428 ± 25 ng/ml in de steady state.

Distributie

Cetirizine

De gemiddelde plasma-eiwitbinding van cetirizine is 90-93% onafhankelijk van de concentratie in het bereik van 25-1000 ng/ml, met inbegrip van de waargenomen therapeutische plasmaniveaus.

Pseudoefedrine

Het schijnbare distributievolume voor pseudoefedrine varieert van 2,3 tot 3,3 l/kg. Tot 0,7% van één dosis van 60 mg pseudoefedrine kan terecht komen in de moedermelk gedurende 24 uur. Concentraties van pseudoefedrine in melk zijn 2 tot 3 keer hoger dan die in plasma. Dit melk/plasma concentratieprofiel van het geneesmiddel suggereert een lage eiwitbinding, maar er zijn geen gegevens over eiwit/plasmabinding bij mensen beschikbaar. Gegevens uit een onderzoek bij moeders die borstvoeding gaven en om de 6 uur 60 mg pseudoefedrine innamen, suggereren dat 2,2 tot 6,7% van de maximale dagelijkse dosis (240 mg) van een moeder die borstvoeding geeft, beschikbaar kan komen voor de baby.

Biotransformatie

Cetirizine

Uit een onderzoek naar de massabalans bij 6 gezonde mannelijke vrijwilligers blijkt dat 70% van de toegediende radioactiviteit wordt teruggevonden in de urine en 10% in de ontlasting. De dosis van het geneesmiddel werd hoofdzakelijk onveranderd uitgescheiden. Een groot deel van de snelle toename in piekplasmaradioactiviteit houdt verband met het moedergeneesmiddel, wat wijst op een lage mate van first-pass metabolisme. Cetirizine wordt in beperkte mate gemetaboliseerd door oxidatieve O-dealkylering tot een metaboliet met een verwaarloosbare antihistaminewerking. Welke enzymen verantwoordelijk zijn voor dit metabolisme, is niet vastgesteld.

Pseudoefedrine

Bij volwassenen wordt slechts een kleine fractie van pseudoefedrine gemetaboliseerd in de lever. Ongeveer 1% tot 6,2% van een dosis ondergaat N-demethylering tot de metaboliet, norpseudoefedrine, die wordt uitgescheiden in de urine.

Eliminatie

Cetirizine

De gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd bij 146 gezonde vrijwilligers in meerdere farmacokinetische onderzoeken bedraagt 8,3 uur en de schijnbare totale lichaamsklaring van cetirizine bedraagt ongeveer 53 ml/min. Cetirizine vertoont een lineaire kinetiek variërend tussen 5 en 60 mg.

Pseudoefedrine

Pseudoefedrine wordt hoofdzakelijk geëlimineerd door uitscheiding via de nieren als onveranderd geneesmiddel. Het grootste deel van een orale dosis (43% tot 96%) wordt binnen 24 uur onveranderd uitgescheiden in de urine. Bij volwassenen varieert de eliminatiehalfwaardetijd ($t_{1/2}$) voor pseudoefedrine met onmiddellijke en verlengde afgifte tussen 5,5 en 7,0 uur. Orale klaring van pseudoefedrine bedraagt ongeveer 7,3 tot 7,6 ml/min/kg.

De pH van de urine is van invloed op de eliminatie $t_{1/2}$ en de klaring van pseudoefedrine vanwege uitgebreide resorptie in de niertubuli bij een basische pH; renale resorptie is verwaarloosbaar bij een zure pH. Uit een onderzoek waarbij deelnemers natriumbicarbonaat kregen om hun urine bij te stellen tot het basische bereik, en ammoniumchloride tabletten om hun urine bij te stellen tot het zure bereik, bleek dat urine met een basische pH van 8,0 de $t_{1/2}$ verlengde (bereik 9,2 tot 16,0 uur) en dat urine met een zure pH van 5,0 de $t_{1/2}$ van pseudoefedrine deed afnemen (bereik 3,0 tot 6,4 uur). Bij een onderzoek waarbij de pH van urine werd bewaakt maar niet werd bijgesteld, varieerde de $t_{1/2}$ van pseudoefedrine in urine van 1,9 uur bij een pH van 5,66 tot 21 uur bij een pH 7,80.

Speciale populaties

Cetirizine

Ouderen:

Na één orale dosis van 10 mg nam de halfwaardetijd met ongeveer 50% toe en nam de klaring met 40% af bij 16 oudere proefpersonen vergeleken met normale proefpersonen. De vermindering in de klaring van cetirizine bij deze oudere vrijwilligers lijkt verband te houden met hun verminderde nierfunctie. Op basis hiervan worden volwassenen van 65 jaar en ouder aanbevolen 5 mg cetirizine per dag in te nemen.

Nierfunctiestoornissen:

De farmacokinetiek van het geneesmiddel is bij patiënten met milde functiestoornissen (creatinineklaring van 50-79 ml/min) vergelijkbaar met die bij normale vrijwilligers (creatinineklaring van ≥ 80 ml/min). Bij patiënten met matige nierfunctiestoornissen (creatinineklaring van 30-49 ml/min) neemt de $t_{1/2}$ drievoudig toe en neemt de klaring met 70% af in vergelijking met normale vrijwilligers.

Bij patiënten die afhankelijk zijn van hemodialyse (creatinineklaring van minder dan 10 ml/min) die één orale dosis van 10 mg cetirizine kregen, nam de $t_{1/2}$ drievoudig toe en nam de klaring met 70% af vergeleken met normale vrijwilligers. De klaring van cetirizine door middel van hemodialyse is zwak. Bij patiënten met matige (creatinineklaring van 30-49 ml/min) of ernstige (creatinineklaring < 30 ml/min) nierfunctiestoornissen is een aanpassing van de dosering nodig (zie rubriek 4.2).

De farmacokinetiek van cetirizine werd onderzocht bij vijf patiënten met nierfalen die chronische hemodialysetherapie ondergingen. De patiënten kregen 3 uur vóór de hemodialyse één capsule met 10 mg cetirizine. De maximale serumconcentratie van cetirizine en de tijd om dit maximum te bereiken bedroegen respectievelijk 285 ± 29 $\mu\text{g/l}$ en $2,0 \pm 0,71$ uur. De $t_{1/2}$ in de terminale dispositiefase van cetirizine bedroeg bij deze patiënten $19,3 \pm 5,6$ uur. De hemodialyseklaring van cetirizine bedroeg 14,0 ml/min. Hoewel dit bij proefpersonen met een normale nierfunctie ongeveer 33% van de schijnbare totale lichaamsklaring van cetirizine bedraagt, bedroeg de fractie van de dosis die via de dialyse werd verwijderd slechts 9,4%. Na de dialyse was geen supplementaire dosis nodig.

Leverfunctiestoornissen:

Bij patiënten met chronische leveraandoeningen (hepatocellulaire, cholestatische en biliaire cirrose) die 10 of 20 mg cetirizine als enkele dosis kregen, nam de $t_{1/2}$ met 50% toe, waarbij de klaring met 40% afnam in vergelijking met gezonde proefpersonen.

Pseudoefedrine

Nierfunctiestoornissen:

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de farmacokinetiek van pseudoefedrine bij patiënten met nieraandoeningen. Een afname in nierfunctie kan de orale klaring echter doen afnemen omdat pseudoefedrine hoofdzakelijk onveranderd in de urine wordt uitgescheiden.

Leverfunctiestoornissen:

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de farmacokinetiek van pseudoefedrine bij patiënten met leveraandoeningen.

Combinatieproducten

Voedsel had geen significant effect op de AUC van cetirizine, maar de T_{max} werd met 1,8 uur (1 vs. 2,8 uur) uitgesteld en C_{max} verminderde met 30% (153 tot 107 ng/ml) toen proefpersonen de dubbellaagse tablet innamen nadat ze een maaltijd met een hoog vetgehalte hadden genuttigd. Voedsel heeft geen effect op de C_{max} , T_{max} of AUC van pseudoefedrine.

Uit farmacokinetische evaluatie is gebleken dat de combinatietablet van 5 mg cetirizine en 120 mg pseudoefedrine bio-equivalent is met de gelijktijdige toediening van een tablet cetirizine en een capsulevormige tablet pseudoefedrine, na toediening van één dosis en, in de steady state, na toediening van meerdere doses bij jongvolwassen proefpersonen. Daarnaast was de tablet met 5 mg cetirizine en 120 mg pseudoefedrine bio-equivalent, met vergelijkbare AUC- en C_{max} -waarden voor cetirizine en pseudoefedrine, met een afzonderlijk toegediende tablet met 5 mg cetirizine en een capsule met 120 mg pseudoefedrine.

Tevens waren de toedieningsvormen van een dubbellaagse tablet met 5 mg cetirizine en 120 mg pseudoefedrine met vertraagde afgifte en een capsule met 5 mg cetirizine en 120 mg pseudoefedrine

met vertraagde afgifte bio-equivalent met een 90% betrouwbaarheidsinterval binnen de gebruikelijke limieten van 80-125% voor C_{max} en AUC van zowel cetirizine als pseudoefedrine na één orale toediening en na herhaaldelijke orale toediening.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Cetirizine:

Uit niet-klinische gegevens blijkt geen specifiek risico voor mensen op basis van conventionele onderzoeken van toxicologie bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel. De paringsprestaties van de mannetjes en vrouwtjes bij muizen daalden in dosissen die overeenstemden met ongeveer 10 maal de maximale dagelijkse dosis bij mensen. De gevolgen voor de foetus werden waargenomen bij ratten en konijnen in dosissen die toxisch zijn voor de moeder. Cetirizine wordt bij die soorten dan ook niet als fetotoxisch beschouwd.

Pseudoefedrine:

Pseudoefedrine had een invloed op de spermatogenese bij ratten na intraperitoneale toediening (een niet klinisch relevante toedieningsweg) in hoge dosissen. De relevantie van deze niet-klinische waarneming met een andere toedieningsroute voor mensen is niet bekend. Er zijn geen carcinogene studies gemeld met pseudoefedrine, maar conventionele carcinogeniciteitsstudies bij muizen en ratten met efedrinesulfaat werden negatief afgesloten. Pseudoefedrine is niet mutageen en was niet teratogeen bij ratten en konijnen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Hydroxypropylmethylcellulose (E464), microkristallijne cellulose, anhydrisch colloïdaal silica, magnesiumstearaat, lactose monohydraat, natrium croscarmellose, Opadry Y-1-7000 (= hydroxypropylmethylcellulose (E464), titaandioxide (E171), polyethyleenglycol 400).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Doos met 14 tabletten met verlengde afgifte in blisterverpakking (PVC/Aluminium).

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Johnson & Johnson Consumer NV/SA
Michel De Braeystraat 52
2000 Antwerpen

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE262595

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING / VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 10 mei 2004

Datum van laatste verlenging: 18 december 2009

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van herziening van de tekst: 02/2024

Goedkeuringsdatum: 04/2024

V19.1_B17.0