

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Cirrus 5 mg/120 mg, comprimés à libération prolongée

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 5 mg de dichlorhydrate de cétirizine à libération immédiate, et 120 mg de chlorhydrate de pseudoéphédrine à libération prolongée.

Excipients à effet notoire: un comprimé contient 43,23 mg de lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés à libération prolongée.

Comprimés pelliculés blancs à blanc cassé, ronds et biconvexes, avec un cercle gravé comme logo sur une face.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

La cétirizine-pseudoéphédrine est indiquée dans le traitement de symptômes, comme la congestion nasale, l'éternuement, la rhinorrhée, le prurit nasal et oculaire, associés aux rhinites allergiques saisonnières ou pérennes. La cétirizine-pseudoéphédrine sera administrée lorsque la propriété anti-allergique du dichlorhydrate de cétirizine et l'activité de la décongestion nasale du chlorhydrate de pseudoéphédrine sont désirées.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes

Un comprimé deux fois par jour (matin et soir), correspondant à la dose maximale recommandée de 10 mg de dichlorhydrate de cétirizine et de 240 mg de chlorhydrate de pseudoéphédrine par jour.

Populations particulières

Population pédiatrique

Adolescents à partir de 12 ans et plus: 1 comprimé deux fois par jour (matin et soir), avec ou sans nourriture.

Enfants de moins de 12 ans: l'utilisation de ce médicament est contre-indiqué (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Insuffisance rénale

Les intervalles posologiques doivent être individualisés selon la fonction rénale. Consulter le tableau ci-après et ajuster la posologie comme indiqué.

Adaptation posologique chez les patients adultes atteints d'insuffisance rénale :

Groupe	DFG (ml/min)	Dose et fréquence d'administration
Fonction rénale normale	≥ 90	1 comprimé* deux fois par jour

Fonction rénale légèrement diminuée	60 - < 90	1 comprimé* deux fois par jour
Fonction rénale modérément diminuée	30 - < 60	1 comprimé* une fois par jour
Fonction rénale sévèrement diminuée	15 - < 30 ne nécessitant pas de traitement par dialyse	1 comprimé* tous les 2 jours
Insuffisance rénale en stade terminal	< 15 nécessitant un traitement par dialyse	Contre-indiqué

*1 comprimé contient 5 mg de dichlorhydrate de cétirizine et 120 mg de chlorhydrate de pseudoéphédrine

Insuffisance hépatique

La posologie sera réduite à 1 comprimé par jour chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique modérée.

Durée du traitement

La durée du traitement ne dépassera pas la période symptomatique et elle ne sera pas supérieure à 2 à 3 semaines à la posologie recommandée (1 comprimé, deux fois par jour).

Après la disparition de la symptomatologie nasale, le traitement avec un antihistaminique seul sera poursuivi.

Mode d'administration

Les comprimés seront pris en entier avec un peu de liquide et ne peuvent pas être cassés, mâchés ou croqués. Ils peuvent être pris avec ou sans nourriture.

4.3 Contre-indications

La cétirizine-pseudoéphédrine est contre-indiquée chez les patients avec:

- une hypersensibilité connue aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1, à l'éphédrine ou à la pipérazine
- une hypertension sévère ou une hypertension non contrôlée ou une cardiopathie ischémique
- une maladie rénale aigüe ou chronique sévère/ insuffisance rénale, une insuffisance rénale en stade terminal (patients avec un DGF (taux de filtration glomérulaire) inférieur à 15 ml/min)
- une hyperthyroïdie non contrôlée
- des arythmies sévères
- un phéochromocytome
- une augmentation de la pression intraoculaire
- de la rétention urinaire
- lors de l'administration d'antihypertenseurs, comme les β -bloquants, de sympathicomimétiques, de la dihydroergotamine ou d'amphétamines
- lors d'un traitement par les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO), jusqu'à 2 semaines après l'arrêt de ce traitement
- un antécédent d'accident vasculaire cérébral ou un risque élevé d'accident vasculaire cérébral hémorragique. Ceci inclut un traitement en association avec des vasoconstricteurs (comme la bromocriptine, le pergolide, le lisuride, la cabergoline, l'ergotamine, la dihydroergotamine) ou tout autre décongestionnant nasal (comme la phénylpropanolamine, la phényléphrine, l'éphédrine) administré par voie orale ou nasale, étant donné que la vasoconstriction et l'hypertension augmentent le risque d'un accident vasculaire cérébral hémorragique."

La cétirizine-pseudoéphédrine est contre-indiquée chez les enfants de moins de 12 ans (voir rubriques 4.2 et 4.4).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Le médecin ou le pharmacien veillera à ce que des préparations contenant des sympathicomimétiques ne soient pas administrées simultanément par différentes voies, par exemple orale et topique (préparations nasales, auriculaires et oculaires).

La cétirizine-pseudoéphédrine sera utilisée avec précaution chez les patients de plus de 50 ans et chez les patients présentant un diabète sucré, une hyperthyroïdie, de la tachycardie, de l'arythmie cardiaque, une angine de poitrine, une insuffisance hépatique ou rénale modérée, et en cas d'absorption d'alcool ou d'autres substances déprimant le système nerveux central (SNC), ainsi que chez les personnes âgées.

La prudence est de rigueur chez les patients présentant des pathologies où l'activité anticholinergique est indésirable et plus particulièrement chez les patients présentant des facteurs prédisposant à la rétention urinaire (par exemple, lésion de la moelle épinière, hyperplasie prostatique, hypertrophie prostatique ou obstruction de l'écoulement de la vessie) car la cétirizine/pseudoéphédrine peut augmenter le risque de rétention urinaire.

Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (PRES) et Syndrome de vasoconstriction cérébrale réversible (RCVS).

Des cas de PRES et RCVS ont été rapportés lors de la prise de produits contenant de la pseudoéphédrine (voir rubrique 4.8). Le risque est plus important chez les patients présentant une hypertension sévère ou non contrôlée ou avec une maladie rénale aiguë ou chronique/ insuffisance rénale (voir rubrique 4.3).

La pseudoéphédrine doit être arrêtée et un médecin doit immédiatement être consulté si les symptômes suivants apparaissent : céphalée aiguë ou céphalée en coup de tonnerre, nausée, vomissement, confusion, convulsion et/ou troubles visuels. La plupart des cas rapportés de PRES et RCVS ont été résolus après arrêt et prise d'un traitement approprié.

La cétirizine-pseudoéphédrine est contre-indiquée chez les enfants de moins de 12 ans (voir rubriques 4.2 et 4.3), parce que la combinaison n'a pas été étudiée chez ce groupe d'âge et dû à la présence de pseudoéphédrine.

La prudence est de rigueur chez les patients ayant eu un accident vasculaire cérébral ou qui risquent un tel accident.

En raison de l'effet vasoconstricteur de la pseudoéphédrine, la prudence est recommandée chez les patients présentant un risque d'hypercoagulabilité, par exemple en cas de maladie entérique inflammatoire.

Des cas de colite ischémique ont été rapportés avec la pseudoéphédrine. Le traitement doit être interrompu et un avis médical doit être demandé en cas de douleur abdominale soudaine, de rectorragie ou de tout autre symptôme de colite ischémique.

La prudence est également de rigueur chez les patients prenant des sympathicomimétiques (décongestionnants, anorexigènes ou psychostimulants comme les amphétamines), des antidépresseurs tricycliques, du linézolide, de la guanéthidine, de la réserpine, des phénothiazines, des antihypertenseurs (voir rubrique 4.5), des glycosides cardiotoniques comme la digoxine ou la digitoxine (risque d'arythmie cardiaque).

La prudence est recommandée chez les patients hypertendus qui sont traités simultanément par des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), car tant la pseudoéphédrine que les AINS peuvent augmenter la tension artérielle.

Ce produit pouvant agir comme un stimulant cérébral, il peut augmenter l'insomnie, la nervosité, l'hyperpyrexie, les tremblements et des convulsions épileptiformes.

Comme pour les stimulants à action centrale, on a observé des abus avec la pseudoéphédrine.

Aux doses thérapeutiques, aucune interaction cliniquement significative de la cétirizine n'a été mise en évidence avec la prise d'alcool (pour des concentrations sanguines d'alcool de 0,5 g/l). Cependant, la

prudence est recommandée en cas de prise concomitante de cétirizine-pseudoéphédrine avec de l'alcool ou d'autres déprimeurs du SNC.

Ce médicament est contre-indiqué chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares).

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Neuropathie optique ischémique

Des cas de neuropathie optique ischémique ont été rapportés avec la pseudoéphédrine. La pseudoéphédrine doit être arrêtée en cas de perte soudaine de la vision ou de diminution de l'acuité visuelle, comme dans le cas d'un scotome.

Réactions cutanées graves

Des réactions cutanées graves comme la pustulose exanthématique généralisée aiguë (PEAG) peuvent se produire avec des produits contenant de la pseudoéphédrine. Les patients doivent être surveillés attentivement. Si des signes et des symptômes tels que la pyrexie, l'érythème ou de nombreuses petites pustules sont observés, l'administration de Cirrus doit être interrompue et des mesures appropriées doivent être prises si nécessaire.

Les athlètes doivent être informés que le traitement à la pseudoéphédrine peut mener à des résultats positifs dans les tests de dopage.

Les tests allergiques cutanés sont perturbés par les antihistaminiques et une période appropriée de "wash-out" de 3 jours est requise avant de les exécuter.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée avec la combinaison du médicament contenant de la cétirizine-pseudoéphédrine.

Il n'a pas été décrit d'interaction clinique significative avec la cétirizine, mais la prudence est recommandée lors de l'utilisation concomitante de sédatifs.

Lors d'une étude à doses multiples de théophylline (400 mg une fois par jour) et de cétirizine, il y avait une petite diminution (16%) de la clairance de cétirizine alors que l'exposition à la théophylline n'était pas altérée par l'administration concomitante de cétirizine.

Lors d'une étude à doses multiples de ritonavir (600 mg deux fois par jour) et de cétirizine (10 mg par jour), l'étendue de l'exposition à la cétirizine avait augmenté d'environ 40% alors que l'exposition au ritonavir était légèrement altérée (-11%) suite à l'administration concomitante de cétirizine.

L'emploi concomitant de la cétirizine-pseudoéphédrine avec des IMAO ou des β -bloquants peut provoquer une augmentation de la tension artérielle. Etant donné la longue durée d'action des IMAO, cette interaction est encore possible 2 semaines après l'arrêt d'un tel traitement.

Une augmentation de la tension artérielle peut également survenir lors de l'administration concomitante de dihydroergotamine ou de linézolide.

Les associations suivantes ne sont pas recommandées en raison d'un risque de vasoconstriction et d'augmentation de la tension artérielle: association de bromocriptine, de cabergoline, de lisuride, de pergolide, de dihydroergotamine, d'ergotamine, de méthylergométrine et avec d'autres vasoconstricteurs utilisés comme décongestionnants oraux ou nasaux (phénylpropanolamine, phényléphrine, éphédrine, ...).

Les amines sympathicomimétiques peuvent réduire l'effet antihypertenseur de médicaments interférant avec l'activité sympathique dont la méthyldopa, les α - et β -bloquants.

Les antidépresseurs tricycliques peuvent potentialiser l'effet hypertenseur de la pseudoéphédrine.

L'activité ectopique d'un pacemaker peut être augmentée quand la pseudoéphédrine est utilisée avec des glycosides cardiotoniques comme la digoxine ou la digitoxine; l'utilisation de la cétirizine-pseudoéphédrine est dès lors déconseillée chez les patients traités par des glycosides cardiotoniques.

Les antiacides et les inhibiteurs de la pompe à protons augmentent la vitesse d'absorption de la pseudoéphédrine tandis que le kaolin la diminue.

L'usage concomitant avec des anesthésiants halogénés tels que le chloroforme, l'enflurane, l'isoflurane, le cyclopropane, l'halothane peut provoquer ou aggraver une arythmie ventriculaire.

La prise concomitante d'alcool ou d'autres dépresseurs du SNC peut entraîner une diminution supplémentaire de la vigilance ou des performances, bien que la cétirizine ne potentialise pas les effets de l'alcool (concentrations sanguines de 0,5 g/l). Aucun effet négatif de la pseudoéphédrine n'a été rapporté ou n'est attendu.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation de la cétirizine-pseudoéphédrine chez la femme enceinte. La cétirizine-pseudoéphédrine n'est pas recommandée pendant la grossesse. L'utilisation de la pseudoéphédrine pendant le premier trimestre de la grossesse a été associée à une plus grande fréquence de gastroschisis (trouble du développement de la paroi abdominale avec hernie intestinale) et d'atrésie de l'intestin grêle (occlusion congénitale de l'intestin grêle).

En raison des propriétés vasoconstrictrices de la pseudoéphédrine, la cétirizine-pseudoéphédrine ne sera pas utilisée durant le troisième trimestre de la grossesse car elle peut réduire la circulation utéroplacentaire. Les données sur un nombre limité de grossesses n'indiquent pas d'effet néfaste de la cétirizine sur la grossesse ou sur l'état de santé du fœtus ou du nouveau-né. Les études effectuées chez l'animal sont insuffisantes pour permettre de conclure sur la toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Allaitement

La cétirizine et la pseudoéphédrine sont excrétées dans le lait maternel. La cétirizine-pseudoéphédrine n'est donc pas recommandée pendant l'allaitement.

Fertilité

Une étude chez les rats n'a pas révélé d'impact sur la fertilité à une dose orale de 160 mg/kg (composée de 6,4 mg/kg de cétirizine et de 153,6 mg/kg de pseudoéphédrine), produisant une exposition systémique à la cétirizine 2 fois plus élevée que l'exposition thérapeutique chez l'être humain (voir rubrique 5.3). Il n'existe pas de données disponibles concernant la fertilité chez l'être humain.

La pseudoéphédrine a affecté la spermatogenèse chez le rat après administration par voie intrapéritonéale. Cependant, la signification est inconnue chez l'être humain après administration par voie orale (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les patients ayant l'intention de conduire des véhicules, d'exercer des activités potentiellement dangereuses ou de manipuler des machines ne devraient pas dépasser la dose recommandée et évaluer leur réponse au médicament. Les patients sujets à la somnolence devraient s'abstenir de conduire, de se livrer à des activités potentiellement dangereuses ou de manipuler des machines.

Chez les patients recevant de la cétirizine à la dose approuvée de 10 mg/jour, les mesures objectives de l'aptitude à conduire, la latence d'endormissement et les performances à la chaîne de montage n'ont pas démontré d'effet cliniquement significatif. Néanmoins, la prise concomitante de cétirizine avec de l'alcool ou d'autres déprimeurs du SNC peut entraîner une diminution supplémentaire de la vigilance et une altération des performances.

Aucun effet négatif de la pseudoéphédrine lié à l'aptitude à conduire et à utiliser des machines n'a été rapporté ou n'est attendu.

Il faut cependant noter qu'une variabilité de ces effets existe avec différents médicaments chez différentes personnes: lors des essais cliniques, des sentiments subjectifs de somnolence ont été rapportés. Des doses plus élevées que la dose recommandée normalement peuvent avoir des effets sur le système nerveux central.

4.8 Effets indésirables

Le tableau suivant classe les effets indésirables par système corporel et par fréquence. Les fréquences sont définies comme suit :

très fréquent ($\geq 1/10$); fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$); peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); très rare ($< 1/10\ 000$); fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Affections du système immunitaire:	Rare: réactions d'hypersensibilité (y compris choc anaphylactique)
Affections psychiatriques:	Fréquent: nervosité, insomnie Peu fréquent: agitation, anxiété Rare: hallucinations Très rare, y compris les notifications de cas isolés: troubles psychotiques Fréquence indéterminée : agression, état confusionnel, dépression, tic, humeur euphorique, idées suicidaires
Affections du système nerveux:	Fréquent: vertiges, sensations vertigineuses, céphalées, somnolence Rare: convulsions, tremblements Très rare: dysgueusie, accident vasculaire cérébral (attaque) Fréquence indéterminée : paresthésie, agitation, dystonie, dyskinésie, amnésie, troubles de la mémoire, syncope, syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (PRES) (voir rubrique 4.4), syndrome de vasoconstriction cérébrale réversible (RCVS) (voir rubrique 4.4)
Affections oculaires:	Fréquence indéterminée: trouble de l'accommodation, vision trouble, mydriase, douleur oculaire, défauts visuels, photophobie, crise oculogyre, neuropathie optique ischémique
Affections cardiaques:	Fréquent: tachycardie Rare: arythmie Fréquence indéterminée: palpitations
Affections vasculaires:	Rare: pâleur, hypertension artérielle Très rare: collapsus circulatoire

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales:	Fréquence indéterminée: dyspnée
Affections gastro-intestinales:	Fréquent: bouche sèche, nausées Rare: vomissements Fréquence indéterminée : colite ischémique, diarrhée, gêne abdominale
Affections hépatobiliaires:	Rare: fonction hépatique anormale (augmentation des transaminases, phosphatases alcalines, gamma-GT et bilirubine)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané:	Rare: sécheresse cutanée, rash, transpiration augmentée, urticaire Très rare: oedème angioneurotique, éruption fixe d'origine médicamenteuse Fréquence indéterminée : pustulose exanthémique aiguë généralisée, prurit
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	Fréquence indéterminée : arthralgie, myalgie
Affections du rein et des voies urinaires:	Rare: dysurie Fréquence indéterminée : rétention urinaire, énurésie
Affections des organes de reproduction et du sein	Fréquence indéterminée: dysfonction érectile
Troubles généraux et anomalies au site d'administration:	Fréquent: asthénie Fréquence indéterminée : œdème, malaise

Expérience post-commercialisation

Des cas isolés d'hépatites ont été rapportés lors de l'administration de cétirizine seule.

Description de certains effets indésirables

Des cas de prurit ont été rapportés chez certains patients après l'arrêt du traitement.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via:

Belgique

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance:

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

1. Pseudoéphédrine

Symptômes:

Un surdosage sévère en pseudoéphédrine peut occasionner des vomissements, de la mydriase, de la tachycardie, de l'arythmie, de l'hypertension, des signes de dépression du SNC (sédation, apnée, perte de conscience, cyanose et collapsus cardiovasculaire) ou de stimulation du SNC (insomnie, hallucinations, tremblements, convulsions) qui peuvent être fatals.

Traitement:

Le traitement pour le surdosage, qui se fera de préférence en hôpital, sera symptomatique et de soutien. Il tiendra compte de l'ingestion concomitante éventuelle d'autres médicaments. Si des vomissements n'apparaissent pas spontanément, ils seront induits; un lavage gastrique est recommandé. Après vomissement, le médicament restant dans l'estomac peut être absorbé par administration de charbon activé en suspension dans l'eau. Il est indiqué de pratiquer des traitements généraux de soutien comprenant un contrôle fréquent des signes vitaux.

Il n'y a pas d'antidote connu. Les amines sympathicomimétiques ne seront pas utilisées. L'hypertension sera contrôlée avec un agent bloquant alpha-adrénergique et la tachycardie avec un agent bloquant bêta-adrénergique. Les crises épileptiques pourront être traitées par 10 mg de diazépam en intraveineuse (ou par 0,5 mg/kg par voie rectale chez les enfants).

La cétirizine et la pseudoéphédrine ne sont presque pas éliminées par hémodialyse.

2. Cétirizine

Symptômes:

La sédation peut être un symptôme de surdosage, elle apparaît à partir de 50 mg en une prise.

Traitement:

A ce jour, il n'existe pas d'antidote spécifique.

En cas de surdosage massif, un lavage gastrique sera effectué dans les meilleurs délais. Il est indiqué de pratiquer des traitements généraux de soutien comprenant un contrôle fréquent des signes vitaux.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: décongestionnants nasaux à usage systémique, code ATC : R01B A52

L'activité pharmacodynamique de la cétirizine-pseudoéphédrine est directement liée aux effets de ses composants actifs.

1. Cétirizine:

Dans les études effectuées chez l'animal, la cétirizine se présente comme un anti-H1 dépourvu d'effets anticholinergiques et antisérotoninergiques significatifs. Aux doses pharmacologiquement actives, elle n'induit ni sédation ni modifications comportementales, ce qui peut s'expliquer par l'absence de passage de la barrière hémato-encéphalique.

Dans des études pharmacologiques chez l'être humain, la cétirizine s'est avérée capable d'inhiber certains effets d'histamine exogène. Cette activité s'installe rapidement. La cétirizine inhibe également les effets de l'histamine endogène libérée in vivo par un histamino-libérateur tel que le 48/80 (une polyamine synthétique, un produit de condensation de N-méthyle-p-méthoxyphényléthylamine et du formaldéhyde). Par ailleurs, elle inhibe la réaction cutanée induite par le VIP (Vasoactive Intestinal Polypeptide) et la substance P, neuropeptides considérés comme intervenant dans la réaction allergique. La cétirizine inhibe la phase initiale de la réaction allergique induite par la libération d'histamine. Elle inhibe également de manière significative la migration des cellules inflammatoires

(dont les éosinophiles) et la libération de médiateurs associés à la réaction allergique retardée.

Elle diminue également la réaction allergique induite par des allergènes spécifiques. Ces effets sont obtenus sans qu'aucun effet objectif sur le système nerveux central ne soit objectivable, ni par des tests psychométriques, ni par l'EEG quantifié.

2. Pseudoéphédrine :

La pseudoéphédrine, stéréo-isomère type de l'éphédrine, est une amine sympathicomimétique active par voie orale, dont l'activité alpha-mimétique est supérieure à l'activité bêta-mimétique; grâce à son action vasoconstrictrice, elle a un effet décongestionnant sur la muqueuse nasale.

Aux doses recommandées, elle peut provoquer d'autres effets sympathicomimétiques tels qu'une augmentation de la tension artérielle, de la tachycardie ou des symptômes d'excitation centrale tels que l'insomnie.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

1. Cétirizine:

La cétirizine est rapidement et presque complètement absorbée après administration orale. Les concentrations plasmatiques maximales sont généralement obtenues après 1 heure en condition de jeûne. Le degré d'absorption n'est pas diminué par la prise de nourriture; cependant, la vitesse d'absorption est diminuée et les pics plasmatiques n'apparaissent que 3 heures après administration. La cétirizine ne subit pas de métabolisation importante lors du premier passage hépatique. Après administration orale répétée, l'excrétion urinaire journalière de cétirizine inchangée est approximativement de 65% de la dose administrée. L'absorption et l'élimination de la cétirizine sont indépendantes de la dose. Les variations inter- et intra-sujets sont faibles. La demi-vie plasmatique de la cétirizine est de 9 heures. Cette valeur augmente chez les patients atteints d'insuffisance rénale. La cétirizine est fortement liée aux protéines plasmatiques (93%).

2. Pseudoéphédrine:

La pseudoéphédrine est rapidement et complètement absorbée après administration par voie orale. La pseudoéphédrine sous forme de libération prolongée permet d'atteindre un taux plasmatique maximum après 8 heures.

Une quantité de pseudoéphédrine comprise environ entre le quart et la moitié de la dose administrée est transformée par le foie en métabolite actif, la norpseudoéphédrine, par N-déméthylation. Ce métabolite ainsi que le reste de la pseudoéphédrine non métabolisée sont excrétés par voie urinaire. Le taux d'excrétion urinaire est augmenté en cas de diminution du pH des urines et diminué en cas d'alcalinisation des urines.

Un repas riche en graisse ne modifie pas l'absorption de la pseudoéphédrine.

Après administration orale répétée (toutes les 12 heures), l'état d'équilibre est obtenu en 6 jours de traitement et la demi-vie est estimée à 15 heures.

3. Association:

Il n'y a pas de preuve d'interaction pharmacocinétique significative entre la cétirizine et la pseudoéphédrine.

Populations particulières

- *Insuffisance rénale*

Un ajustement posologique est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée ou grave (voir la rubrique 4.2).

5.3 Données de sécurité préclinique

Les études effectuées chez l'animal ont démontré qu'il n'y a pas d'effet toxique à 40 mg/kg/jour chez le singe cynomolgus (des doses 3,7 et 1,8 fois plus élevées que respectivement l'exposition à la pseudoéphédrine et l'exposition à la cétirizine chez l'être humain) et à 30 mg/kg/jour chez le rat (des doses 0,6 fois plus élevées que l'exposition à la pseudoéphédrine chez l'être humain, ratio inconnu pour la cétirizine).

Les études de toxicité de reproduction chez le rat ont établi une dose sans effet toxique de 40 mg/kg/jour. En raison des faibles valeurs d'exposition systémique obtenues chez ces espèces, les résultats ne peuvent pas être considérés comme démontrant une sécurité d'utilisation chez la femme enceinte ou allaitante.

Lors des études de toxicité de reproduction, la fertilité des rats mâles et femelles n'a pas été altérée à des doses orales allant jusqu'à 160 mg/kg/jour (1:24), ce qui représente une exposition systémique 2 fois plus élevée que l'exposition thérapeutique à la cétirizine chez l'être humain. En général, la combinaison cétirizine/pseudoéphédrine n'a causé aucun effet indésirable sur la viabilité embryofœtale et le développement de la progéniture, à des doses cliniquement significatives. À des doses de 160 mg/kg/jour chez la rate gravide (~7,5 fois plus élevées que l'exposition thérapeutique à la pseudoéphédrine chez l'être humain et environ équivalentes à l'exposition thérapeutique à la cétirizine chez l'être humain), les observations ont révélé une diminution du taux de survie des jeunes animaux, une légère augmentation des déformations osseuses et un retard de certains paramètres de développement.

La pseudoéphédrine a affecté la spermatogenèse chez le rat après administration par voie intrapéritonéale à des doses 5 fois plus élevées que la dose maximale recommandée chez l'être humain (selon l'échelle allométrique). Sur la base de la biodisponibilité orale, des marges de sécurité plus grandes sont attendues après administration par voie orale. L'importance de cette observation non-clinique, avec une autre voie d'administration chez l'être humain, est inconnue.

Aucune étude de carcinogénicité n'a été menée sur la pseudoéphédrine en combinaison avec de la cétirizine.

La combinaison cétirizine/pseudoéphédrine n'est ni mutagène ni clastogène et, dès lors, ne présente probablement pas de risque carcinogène chez l'être humain. La cétirizine n'a présenté aucun potentiel carcinogène chez le rat et la souris lors de l'augmentation à la dose maximale tolérée (23 et 2,3 fois plus élevée que la dose quotidienne la plus haute recommandée chez l'homme, sur la base de la surface corporelle). Aucune étude de carcinogénicité n'a été menée sur la pseudoéphédrine. Cependant, les études de carcinogénicité conventionnelles chez la souris et le rat avec le diastéréomère éphédrine se sont révélées négatives. Malgré le manque d'études de carcinogénicité menées sur la cétirizine en combinaison avec la pseudoéphédrine, la combinaison n'a pas été définie comme mutagène ni clastogène et, dès lors, ne présente probablement pas de risque carcinogène pour l'être humain.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau:

- Hypromellose
- Cellulose microcristalline
- Silice colloïdale anhydre
- Stéarate de magnésium
- Lactose monohydraté
- Croscarmellose sodique

Enrobage:

Opadry Y-1-7000 qui consiste en:

- Hypromellose (E464)
- Dioxyde de titane (E171)
- Macrogol 400

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés sont conditionnés dans des plaquettes (chlorure de polyvinyle – aluminium), 6 et 14 comprimés par plaquette; 1 plaquette par boîte.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

UCB Pharma SA
Allée de la Recherche 60
B-1070 Bruxelles

8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE : BE175086

LU : 2003087483

- 0830034 : 6 comprimés à libération prolongée
- 0320349 : 14 comprimés à libération prolongée

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation: 6 juin 1996

Date de dernier renouvellement: 26 février 2011

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Date d'approbation du texte: 11/2024