

## RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

### 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

RhinoSinutab 5 mg / 120 mg comprimés à libération prolongée

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 comprimé à libération prolongée contient 5 mg de dichlorhydrate de cétirizine et 120 mg de chlorhydrate de pseudoéphédrine.

Excipients à effet notoire : contient du lactose et du sodium.  
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés à libération prolongée.

### 4. DONNÉES CLINIQUES

#### 4.1 Indications thérapeutiques

RhinoSinutab est indiqué pour le traitement de symptômes tels que la congestion nasale, les éternuements, la rhinorrhée, le prurit nasal et oculaire, qui accompagnent la rhinite allergique, saisonnière ou non. RhinoSinutab est indiqué lorsque tant l'action antiallergique de la cétirizine et la décongestion nasale par la pseudoéphédrine sont souhaitées.

#### 4.2 Posologie et mode d'administration

*Adultes et enfants à partir de 12 ans :*

1 comprimé deux fois par jour (matin et soir). Les comprimés doivent être avalés avec un peu de liquide, sans les casser ni les mâcher, avec ou sans aliments. Ne pas prendre plus de 2 comprimés (10 mg cétirizine, 240 mg de pseudoéphédrine) par 24 heures. La durée du traitement ne peut pas excéder la période de manifestation des symptômes et ne dépassera pas 2 à 3 semaines. Une fois les symptômes nasaux disparus, le traitement peut être prolongé au moyen d'un antihistaminique uniquement.

Bien que la cétirizine et la pseudoéphédrine aient démontré leur efficacité chez les enfants de plus de 2 ans, RhinoSinutab n'a pas été étudié chez les enfants de moins de 12 ans.

#### Populations particulières :

##### Patients présentant une insuffisance rénale :

Chez les patients en insuffisance rénale, les données disponibles ne permettent pas de documenter le rapport efficacité/sécurité. La cétirizine étant principalement excrétée par les reins, il est requis – en l'absence d'un traitement alternatif applicable – d'ajuster les intervalles posologiques individuellement en fonction de la fonction rénale. Pour l'ajustement de la dose, veuillez vous référer au tableau ci-dessous. Pour utiliser ce tableau, il convient de calculer la clairance de la créatinine (CL<sub>cr</sub>) du patient en ml/min. La CL<sub>cr</sub> (ml/min) peut être calculée à partir de la mesure de la créatinine sérique (en mg/dl) au moyen de la formule suivante :

$$CL_{cr} = \frac{[140 - \text{âge (années)}] \times \text{poids (kg)}}{72 \times \text{créatinine sérique (mg/dl)}} \quad (\times 0,85 \text{ pour les femmes})$$

---

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

---

Fonction rénale	Clairance de la créatinine (ml/min) :	Dose et fréquence d'administration :
Normal	≥ 80	10 mg de cétirizine (équivalent à 2 comprimés de Rhinosinutab) par jour
Insuffisance légère	50 – 79	10 mg de cétirizine (équivalent à 2 comprimés de Rhinosinutab) par jour
Insuffisance modérée	30 – 49	5 mg de cétirizine (équivalent à 1 comprimé de Rhinosinutab) par jour
Insuffisance sévère	< 30	5 mg de cétirizine (équivalent à 1 comprimé de Rhinosinutab) tous les 2 jours
Insuffisance rénale terminale, Patients dialysés	< 10	Contre-indiqué

---

Patients présentant une insuffisance hépatique

Chez les patients présentant une insuffisance hépatique isolée, aucun ajustement de la dose n'est nécessaire.

Patients présentant une insuffisance hépatique associée à une insuffisance rénale

Un ajustement de la dose est recommandé (voir : "Patients présentant une insuffisance rénale" ci-dessus).

Personnes âgées (65 ans et plus)

La fonction rénale se détériore avec l'âge et il a été démontré que cette détérioration affecte l'élimination de la cétirizine. Par conséquent, une dose maximale de 5 mg de cétirizine (équivalent à 1 comprimé de Rhinosinutab) 1 x/jour est recommandée.

### 4.3 Contre-indications

RhinoSinutab est contre-indiqué :

- en cas d'hypersensibilité aux substances actives, à l'éphédrine, à l'hydroxyzine ou à toute autre pipérazine ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ;
- en cas d'hypertension grave ou d'affections coronariennes ;
- en cas d'antécédents d'accident vasculaire cérébral ou de risque élevé de développement d'un accident vasculaire cérébral hémorragique ;
- en cas d'insuffisance rénale très grave (clairance de la créatinine < 10 ml/min), d'hyperthyroïdie non contrôlée, d'arythmies graves, d'augmentation de la pression oculaire, de rétention urinaire ou de phéochromocytome ;
- en cas d'administration d'antihypertenseurs, comme des bêtabloquants, de sympathicomimétiques, de dihydroergotamine et d'amphétamines ;
- pendant un traitement par des IMAO, y compris pendant les 2 premières semaines suivant l'arrêt du traitement. L'utilisation concomitante de ces médicaments peut entraîner une augmentation de la tension artérielle pouvant aller jusqu'à une crise hypertensive (voir rubrique 4.5) ;
- chez les enfants de moins de 12 ans (voir la rubrique 4.4).

### 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Si les symptômes persistent ou s'aggravent ou si de nouveaux symptômes apparaissent, l'utilisation doit être arrêtée et un médecin doit être consulté.

RhinoSinutab ne peut pas être pris :

- par les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ;
- par les enfants de moins de 12 ans (voir rubrique 4.3) parce que l'association n'a pas été étudiée dans ce groupe d'âge et en raison de la présence de pseudoéphédrine.

La prise de RhinoSinutab doit être arrêtée et un médecin doit être consulté :

- si des douleurs abdominales soudaines, des saignements rectaux ou d'autres symptômes de colite ischémique se développent (voir rubrique 4.8), étant donné que des cas de colite ischémique ont été rapportés avec la pseudoéphédrine ;
- si des signes et symptômes tels que la formation de petites pustules avec ou sans fièvre ou érythème sont observés. Des réactions cutanées graves, comme une pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) peuvent survenir avec des produits contenant de la pseudoéphédrine ou de la cétirizine. Cette poussée aiguë de pustulose peut survenir au cours des 2 premiers jours de traitement, accompagnée de fièvre et d'une multitude de petites pustules, en particulier non folliculaires, allant de pair avec un érythème œdémateux étendu, et se manifestant notamment dans les plis cutanés, sur le torse, et sur les membres supérieurs. Les patients doivent être étroitement surveillés ;
- en cas de 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.

Rhinosinutab doit être pris sous la surveillance d'un médecin en cas d'utilisation :

- par les patients atteints d'une maladie cardiovasculaire préexistante, en particulier les patients souffrant de coronaropathie et d'hypertension, surtout au-delà de 50 ans ;
- par les patients atteints d'affections hépatiques ou rénales (voir rubrique 5.2.5) : le médecin doit déterminer si une autre dose est nécessaire ;
- par les patients atteints d'une maladie thyroïdienne, de diabète, d'une diminution de la fonction rénale (voir rubrique 5.2.5), chez les adultes présentant des problèmes de miction en raison d'une hypertrophie de la prostate ou chez les patients présentant un dysfonctionnement de l'uretère. Ces patients ne doivent utiliser de la pseudoéphédrine que sous la surveillance d'un médecin.

Rhinosinutab doit être utilisé avec prudence :

- par les patients présentant une tachycardie, une arythmie, une cardiopathie ischémique et chez les personnes âgées ;
- en cas de prise simultanée d'alcool. Aux doses thérapeutiques, aucune interaction cliniquement significative avec l'alcool n'a été démontrée ;
- par les patients traités par des antidépresseurs tricycliques, par du linézolide et par des produits à base de digitale. Comme dans le cas de stimulants à action centrale, un abus a aussi été observé avec la pseudoéphédrine ;
- en cas d'utilisation concomitante avec des anesthésiques halogénés tels que le chloroforme, l'enflurane, l'isoflurane, le cyclopropane et l'halothane, étant donné qu'ils peuvent provoquer ou exacerber une arythmie ventriculaire.

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

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

Aucune interaction cliniquement significative n'a été décrite avec la cétirizine mais la prudence est recommandée en cas d'administration simultanée de sédatifs.

L'administration simultanée de RhinoSinutab et d'un IMAO (inhibiteur de monoamine oxydase) peut provoquer une hausse de la tension artérielle. En raison de l'action de longue durée des IMAO, cette interaction peut encore survenir dans les 2 semaines suivant l'arrêt de ce type de traitement. La pseudoéphédrine agit comme un vasoconstricteur via la stimulation des adrénorécepteurs et le déplacement de la noradrénaline depuis les réserves neuronales. Étant donné que les IMAO répriment le métabolisme des amines sympathicomimétiques et augmentent le stockage de la noradrénaline éventuellement libérée dans les cellules nerveuses adrénérgiques, les IMAO peuvent renforcer l'effet inhibiteur de la pseudoéphédrine. Dans la littérature médicale, des crises hypertensives aiguës ont été signalées lors de l'utilisation concomitante d'IMAO et d'amines sympathicomimétiques.

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

Les amines sympathicomimétiques peuvent réduire l'action antihypertensive de la méthyl dopa, ainsi que celle des  $\alpha$ -bloquants et des  $\beta$ -bloquants. Les antidépresseurs tricycliques peuvent entraîner une potentialisation de l'effet hypertenseur de la pseudoéphédrine.

L'activité ectopique d'un stimulateur cardiaque peut augmenter lorsque de la pseudoéphédrine est administrée en même temps que de la digitale. Par conséquent, la prise de RhinoSinutab est déconseillée chez les patients sous traitement par la digitale.

Les antiacides augmentent la vitesse de résorption de la pseudoéphédrine, tandis que le kaolin la réduit. Des tests d'allergie cutanés sont inhibés par les antihistaminiques et une période de sevrage thérapeutique (wash-out) est nécessaire avant de pratiquer ces tests.

#### **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

##### Grossesse :

Il n'existe pas de données ou seulement un nombre limité de données sur l'utilisation de l'association de cétirizine et de pseudoéphédrine chez la femme enceinte. L'utilisation de la pseudoéphédrine pendant les trois premiers mois de la grossesse a été associée à une plus grande fréquence de gastroschisis (trouble du développement de la paroi abdominale avec hernie abdominale) et d'atrésie de l'intestin grêle (occlusion congénitale de l'intestin grêle).

Les données sur un nombre limité de grossesses exposées au médicament n'indiquent pas d'effets néfastes de la cétirizine sur la grossesse ou sur l'état de santé du fœtus/du nouveau-né.

Les études effectuées chez l'animal sont insuffisantes pour documenter la toxicité pour la reproduction de l'association de cétirizine et de pseudoéphédrine (voir rubrique 5.3).

L'association cétirizine-pseudoéphédrine n'est pas recommandée pendant la grossesse ni chez les femmes en âge de procréer qui n'utilisent pas de méthode de contraception.

##### Allaitement :

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

##### Fertilité :

Il n'existe pas de données disponibles concernant la fertilité chez l'être humain. La pseudoéphédrine administrée par voie orale à forte dose (quatre fois la dose humaine maximale recommandée sur la base d'une augmentation d'échelle allométrique; 25 fois plus élevée comparativement à la dose en mg/kg) n'a montré aucun effet sur la fertilité masculine chez le rat, alors qu'une dose élevée administrée par voie intrapéritonéale chez le rat a bien eu des effets sur la fertilité masculine (voir 5.3). La pertinence d'une dose élevée par administration intrapéritonéale chez l'homme n'est pas connue.

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

Des mesures objectives de l'aptitude à conduire, de la latence d'endormissement et de l'exécution de travail à la chaîne n'ont pas révélé d'effets cliniquement significatifs à la dose recommandée de 10 mg de cétirizine.

Les patients ayant l'intention de conduire des véhicules, d'entreprendre des activités potentiellement dangereuses ou de manipuler des machines ne doivent pas dépasser la dose recommandée et doivent tenir compte de leur réaction à ce médicament

Chez les patients sensibles, la prise concomitante d'alcool ou d'autres déprimeurs du système nerveux central peut entraîner une diminution de la vigilance et du fonctionnement.

#### **4.8 Effets indésirables**

Les effets indésirables les plus fréquents sont légers à modérément graves. Les patients doivent arrêter la prise du médicament et consulter leur médecin en cas de nervosité, d'étourdissements, de somnolence, de convulsions, d'insomnie ou d'hallucinations, ou si les symptômes ne s'améliorent pas. Des effets cardiovasculaires graves tels que palpitations, tachycardie, hypertension, angioedème ou collapsus cardiovasculaire ont été observés. Ces effets cardiotoxiques étaient généralement associés à des doses supérieures à celles recommandées. Les patients doivent alors arrêter la prise et consulter immédiatement leur médecin. Des réactions d'hypersensibilité telles qu'un érythème pigmenté fixe (erythema fixatum) ont été rapportées ; si des signes de réaction allergique se manifestent, les patients doivent immédiatement arrêter la prise de ce médicament et contacter leur médecin.

Les réactions indésirables observées chez les patients traités par la cétirizine, la pseudoéphédrine ou l'association des deux, survenues au cours des essais cliniques et durant l'expérience acquise après la commercialisation du produit, sont énumérées ci-dessous par classe de systèmes d'organes. Les fréquences sont mentionnées selon la convention suivante : très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$  et  $< 1/10$ ), peu

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

Un certain nombre d'effets indésirables ont été identifiés au cours des études cliniques aux fréquences énoncées ci-dessous. Certains de ces effets secondaires ont cependant été signalés spontanément lors de l'utilisation post-commercialisation. Dans ces cas, aucune fréquence n'a pu être établie sur la base des données disponibles, d'où la classification en tant que 'fréquence indéterminée'.

Effets indésirables observés avec la cétirizine, la pseudoéphédrine ou l'association des deux, survenus lors des essais cliniques ou lors de l'expérience acquise après la commercialisation du produit.	
<i>Classe de systèmes d'organes</i> <i>Catégorie de fréquence</i>	Cétirizine 5-20 mg / Pseudoéphédrine 60-120 mg multidose/ Cétirizine 5 mg + Pseudoéphédrine 120 mg multidose (N=3326) <i>Réaction indésirable</i>
<i>Affections du système immunitaire</i> Peu fréquent	Réactions d'hypersensibilité (entre autres choc anaphylactique)
<i>Affections psychiatriques</i> Fréquent  Peu fréquent  Rare Très rare Fréquence indéterminée	Insomnie Nervosité Anxiété Agitation Hallucination Humeur euphorique Hallucination, visuelle Impatiences Agression
<i>Affections du système nerveux</i> Très fréquent Fréquent   Rare  Très rare   Fréquence indéterminée	Céphalée Somnolence Vertige Étourdissements Sensation de vertige Convulsions Tremblements Syncope Hyperactivité psychomotrice (dans la population pédiatrique)  Accident cérébrovasculaire <sup>a</sup> Paresthésie Dysgueusie Dyskinésie Dystonie Troubles de la mémoire
<i>Affections oculaires</i> Peu fréquent Très rare Fréquence indéterminée	Gonflement oculaire Vue trouble Trouble de l'accommodation Mydriase Douleur oculaire Diminution de l'acuité visuelle Photophobie Neuropathie optique ischémique
<i>Affections cardiaques</i> Fréquent Peu fréquent Rare Fréquence indéterminée	Tachycardie Palpitations Arythmie Infarctus du myocarde <sup>a</sup>
<i>Affections vasculaires</i>	

Peu fréquent Très rare	Hypertension Collapsus cardiovasculaire
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i> Peu fréquent	Dyspnée Toux
<i>Affections gastro-intestinales</i> Fréquent  Peu fréquent Rare Fréquence indéterminée	Nausées Bouche sèche Diarrhée Vomissements Colite ischémique Gêne abdominale
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i> Peu fréquent  Rare  Très rare  Fréquence indéterminée	Urticaire Prurit Rash Peau sèche Transpiration accrue Angioœdème Érythème pigmenté fixe (erythema fixatum) Pustulose exanthématique aiguë généralisée
<i>Affections musculo-squelettiques et systémiques</i> Fréquence indéterminée	Arthralgie
<i>Affections du rein et des voies urinaires</i> Rare Très rare  Fréquence indéterminée	Troubles de la miction Dysurie Énurésie Rétention urinaire Démangeaisons (après l'arrêt du traitement)
<i>Affections du système reproducteur et mammaires</i> Fréquence indéterminée	Dysfonction érectile
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i> Fréquent  Peu fréquent Rare Très rare	Asthénie Fatigue Malaise Pâleur Sensation anormale Sensation de nervosité
<i>Investigations</i> Rare Fréquence indéterminée	Augmentation des valeurs de la fonction hépatique Gain pondéral

<sup>a</sup> : Ces événements ont été signalés dans de très rares cas après la mise sur le marché. Une récente étude de sécurité post-autorisation (PASS) n'a pas fourni de preuve d'un risque accru d'infarctus du myocarde ou d'accident cérébrovasculaire à la suite de l'utilisation de vasoconstricteurs pour décongestion nasale, y compris la pseudoéphédrine.

#### 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 - Division Vigilance, Boîte Postale 97, B-1000 Bruxelles Madou (www.notifieruneffetindesirable.be ; adr@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](http://www.guichet.lu/pharmacovigilance)

## 4.9 Surdosage

### 1. Pseudoéphédrine

Symptômes : un surdosage de pseudoéphédrine peut provoquer nausées, vomissements, mydriase, tachycardie, arythmie, hypertension, signes de dépression du système nerveux central (sédation, apnée, perte de conscience, cyanose et collapsus cardiovasculaire) ou des symptômes sympathicomimétiques parmi lesquels la stimulation du système nerveux central, des insomnies, hallucinations, tremblements, crises d'épilepsie, anxiété, agitation, palpitations et bradycardie réflexe ; ces troubles peuvent être fatals. D'autres effets possibles sont : dysrythmies, crise hypertensive, hypotension, hémorragie intracérébrale, infarctus du myocarde, psychoses, rhabdomyolyse, hypokaliémie et colite ischémique.

Population pédiatrique : une somnolence a été rapportée après une surdose chez les enfants.

Traitement : le traitement aura lieu de préférence à l'hôpital et doit être symptomatique et de soutien. Lors du traitement, il convient de tenir compte de l'ingestion éventuelle d'autres médicaments. Si la victime ne vomit pas spontanément, des vomissements doivent être déclenchés. Un lavage d'estomac est conseillé. Après les vomissements, la quantité de médicament restant dans l'estomac peut être absorbée par administration de charbon actif en suspension dans de l'eau. Il est recommandé de prendre des mesures générales de soutien telles qu'un contrôle fréquent des signes vitaux.

Il n'existe pas d'antidote connu. Les amines sympathicomimétiques ne peuvent pas être utilisées.

L'hypertension doit être traitée par un  $\alpha$ -bloquant et la tachycardie par un  $\beta$ -bloquant. Les crises d'épilepsie peuvent être traitées par administration de 10 mg de diazépam en intraveineuse (ou de 0,5 mg/kg par voie rectale chez les enfants).

### 2. Cétirizine

Symptômes : les effets indésirables suivants ont été signalés après la prise d'au moins cinq fois la dose quotidienne recommandée : confusion, diarrhée, sensation de vertige, fatigue, céphalée, malaise, mydriase, prurit, agitation, sédation, somnolence, stupeur, tachycardie, tremblement, hypertension et rétention urinaire.

Population pédiatrique : une hyperactivité et une léthargie sévère ont été observées chez les enfants.

Traitement : jusqu'à présent, il n'existe aucun antidote spécifique.

En cas de surdose grave, il convient de réaliser aussi vite que possible un lavage d'estomac. Il est recommandé de prendre des mesures générales de soutien telles qu'un contrôle fréquent des signes vitaux.

## 5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : décongestionnants nasaux à usage systémique, sympathicomimétiques, pseudoéphédrine en association, code ATC: R01BA52

L'activité pharmacodynamique de RhinoSinutab est une conséquence directe des effets additifs de ses composants.

La cétirizine, un métabolite humain de l'hydroxyzine, est un antagoniste puissant et sélectif des récepteurs  $H_1$  périphériques. Des études *in vitro* de liaison aux récepteurs n'ont pas révélé d'affinité mesurable pour d'autres récepteurs que les récepteurs  $H_1$ .

En plus de cet effet anti- $H_1$ , la cétirizine a aussi démontré une action antiallergique : à une dose de 10 mg une ou deux fois par jour, elle inhibe la phase tardive de recrutement des cellules inflammatoires, à savoir les éosinophiles, dans la peau et les conjonctives de sujets atopiques soumis à une provocation par

l'antigène ; la dose de 30 mg/jour inhibe l'afflux d'éosinophiles dans le liquide de lavage broncho-alvéolaire dans la phase tardive d'une constriction bronchique induite par l'inhalation d'un allergène chez des sujets asthmatiques. En outre, la cétirizine inhibe la phase tardive de la réaction inflammatoire induite chez des patients atteints d'urticaire chronique par l'administration intradermique de kallikréine. Des études chez des volontaires sains ont révélé que la cétirizine, aux doses de 5 et 10 mg, inhibe fortement les réactions érythémato-papuleuses induites par des concentrations très élevées d'histamine dans la peau. Après une dose unique de 10 mg, l'effet se déclenche dans les 20 minutes. Cette activité persiste pendant au moins 24 heures après une administration unique.

La pseudoéphédrine est un médicament  $\alpha$ -sympathicomimétique qui, en raison de ses propriétés vasoconstrictives, entraîne une réduction du gonflement de la muqueuse nasale. La stimulation des récepteurs  $\alpha$ 1-adrénergiques situés sur les vaisseaux sanguins capacitifs de la muqueuse nasale (veinules post-capillaires) donne lieu à une vasoconstriction, une diminution du volume sanguin et une diminution du volume de la muqueuse nasale (décongestion nasale). Les vaisseaux sanguins rétrécis laissent passer moins de liquide vers les muqueuses du nez, de la gorge et des sinus, ce qui se traduit par une diminution de l'inflammation des membranes nasales ainsi qu'une diminution de la production de mucus. Ainsi, par la constriction des vaisseaux sanguins, principalement ceux présents dans les voies nasales, la pseudoéphédrine provoque une diminution de la congestion nasale.

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

### Absorption

#### *Cétirizine :*

La cétirizine est rapidement et presque totalement absorbée, avec un temps jusqu'à la concentration maximale ( $T_{max}$ ) d'environ 1 heure après l'administration des comprimés chez l'adulte. Après l'administration de plusieurs doses de cétirizine (comprimés de 10 mg 1x/jour pendant 10 jours) à des volontaires sains, une concentration plasmatique maximale moyenne ( $C_{max}$ ) de 311 ng/ml a été observée. Aucune accumulation n'a été constatée. La pharmacocinétique de la cétirizine est linéaire pour des doses orales variant de 5 à 60 mg. La prise d'aliments n'a aucun effet sur le degré d'exposition (ASC) du comprimé de cétirizine, mais le  $T_{max}$  est retardé de 1,7 heure et la  $C_{max}$  diminue de 23 % en présence d'aliments.

#### *Pseudoéphédrine*

La pseudoéphédrine est rapidement et complètement absorbée par le tractus gastro-intestinal. La biodisponibilité orale de la pseudoéphédrine est élevée, comme on peut le constater au moyen des collectes d'urine de plus de 96 % des doses administrées. Lorsque la pseudoéphédrine est prise après un repas riche en graisses, la vitesse d'absorption est diminuée, ce qui entraîne une heure de retard dans l'atteinte des concentrations maximales. La prise de nourriture n'a aucune influence sur la vitesse ni sur le degré d'absorption de la pseudoéphédrine sous ses diverses formes d'administration à libération prolongée.

Après une seule dose orale sous la forme d'un comprimé de 120 mg agissant pendant 12 heures, les concentrations plasmatiques maximales moyennes varient de 318 à 328 ng/ml après 5,0 heures. Après une seule dose orale sous la forme d'un comprimé de 240 mg agissant pendant 24 heures, les concentrations plasmatiques maximales moyennes varient de 442,1 à 443,0 ng/ml après respectivement 9,0 et 12,0 heures. Une dose orale répétée d'un comprimé de 120 mg deux fois par jour donne lieu à des concentrations maximales moyennes de  $428 \pm 25$  ng/ml à l'état d'équilibre.

### Distribution

#### *Cétirizine*

La liaison moyenne de la cétirizine aux protéines plasmatiques est de 90-93 %, indépendamment de la concentration dans l'intervalle de 25 à 1000 ng/ml, en ce compris les concentrations plasmatiques thérapeutiques observées.

#### *Pseudoéphédrine*

Le volume de distribution apparent pour la pseudoéphédrine varie de 2,3 à 3,3 l/kg. Sur 24 heures, jusqu'à 0,7 % d'une dose unique de 60 mg de pseudoéphédrine peut passer dans le lait maternel. Les



concentrations de pseudoéphédrine dans le lait maternel sont 2 à 3 fois plus élevées que dans le plasma. Ce profil de concentration lait/plasma suggère une faible liaison aux protéines, bien qu'aucune donnée sur la liaison aux protéines plasmatiques chez l'être humain ne soit disponible. Des données issues d'une étude menée chez des mères allaitantes prenant 60 mg de pseudoéphédrine toutes les 6 heures suggèrent qu'une fraction de 2,2 à 6,7 % de la dose quotidienne maximale (240 mg) de la mère qui allaite pourrait aboutir chez l'enfant allaité.

### Biotransformation

#### *Cétirizine*

Une étude de bilan de masse réalisée chez 6 volontaires sains de sexe masculin indique que 70 % de la radioactivité administrée était retrouvée dans l'urine et 10 % dans les fèces. La dose du médicament a été principalement excrétée sous forme inchangée. Une grande partie de l'augmentation rapide de la radioactivité plasmatique maximale a été associée au médicament parent, ce qui indique un faible degré de métabolisme de premier passage. La cétirizine est métabolisée dans une mesure limitée par O-désalkylation oxydative en un métabolite ayant une activité antihistaminique négligeable. Les enzymes responsables de ce métabolisme n'ont pas été identifiées.

#### *Pseudoéphédrine*

Chez l'adulte, seule une petite fraction de la pseudoéphédrine est métabolisée dans le foie. Environ 1 % à 6,2 % d'une dose subit une N-déméthylation jusqu'au métabolite, la norpseudoéphédrine, qui est excrétée dans les urines.

### Élimination

#### *Cétirizine*

La demi-vie d'élimination moyenne chez 146 volontaires sains au cours de multiples études pharmacocinétiques est de 8,3 heures et la clairance corporelle totale apparente de la cétirizine est d'environ 53 ml/min. La cétirizine montre une cinétique linéaire à des doses variant de 5 à 60 mg.

#### *Pseudoéphédrine*

La pseudoéphédrine est principalement éliminée par excrétion via les reins sous forme inchangée. La majeure partie d'une dose orale (43 % à 96 %) est excrétée sous forme inchangée dans les urines dans les 24 heures. Chez l'adulte, la demi-vie d'élimination ( $t_{1/2}$ ) de la pseudoéphédrine à libération immédiate et à libération prolongée varie entre 5,5 et 7,0 heures. La clairance orale de la pseudoéphédrine est d'environ 7,3 à 7,6 ml/min/kg.

Le pH urinaire affecte la  $t_{1/2}$  d'élimination et la clairance de la pseudoéphédrine en raison de l'importance de la résorption dans les tubules rénaux à un pH basique ; la résorption rénale est négligeable à un pH acide. Lors d'une étude dans laquelle les participants ont reçu du bicarbonate de sodium pour ajuster leur urine à une plage basique et des comprimés de chlorure d'ammonium pour ajuster leur urine à une plage acide, il s'est avéré qu'un pH urinaire basique de 8,0 prolongeait la  $t_{1/2}$  (plage de 9,2 à 16,0 heures) et qu'un pH urinaire acide de 5,0 réduisait la  $t_{1/2}$  de la pseudoéphédrine (plage de 3,0 à 6,4 heures). Lors d'une autre étude où le pH urinaire a été surveillé mais n'a pas été ajusté, la  $t_{1/2}$  de la pseudoéphédrine dans l'urine a varié de 1,9 heures à un pH de 5,66, à 21 heures à un pH de 7,80.

### Populations particulières

#### *Cétirizine*

Personnes âgées :

Après une dose orale unique de 10 mg chez 16 sujets âgés, la demi-vie a augmenté d'environ 50 % et la clairance a diminué de 40 % par comparaison à des sujets plus jeunes. La baisse de la clairance de la cétirizine chez ces volontaires âgés semble être liée à la diminution de leur fonction rénale. Sur la base de cette observation, il est recommandé aux adultes âgés de 65 ans et plus de ne prendre que 5 mg de cétirizine par jour.

Insuffisance rénale :

La pharmacocinétique du médicament chez les patients atteints d'une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 50-79 ml/min) est comparable à celle observée chez des volontaires sains (clairance de la créatinine de  $\geq 80$  ml/min). Chez les patients souffrant d'insuffisance rénale modérée (clairance de la

créatinine de 30-49 ml/min), la  $t_{1/2}$  est multipliée par trois et la clairance diminue de 70 % par comparaison aux volontaires sains.

Les patients sous hémodialyse (clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/min) à qui l'on a administré une dose orale unique de 10 mg de cétirizine, ont montré une triple augmentation de la  $t_{1/2}$  et une diminution de 70 % de la clairance par rapport aux volontaires sains. La clairance de la cétirizine par hémodialyse est faible. Les patients présentant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine 30-49 ml/min) ou sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) nécessitent un ajustement de la posologie (voir rubrique 4.2).

La pharmacocinétique de la cétirizine a été étudiée chez cinq patients insuffisants rénaux soumis à une hémodialyse chronique. Trois heures avant l'hémodialyse, les patients ont reçu une gélule de 10 mg de cétirizine. La concentration sérique maximale en cétirizine et le temps nécessaire pour atteindre ce maximum ont été respectivement de  $285 \pm 29 \mu\text{g/l}$  et de  $2,0 \pm 0,71$  heures. Chez ces patients, la  $t_{1/2}$  dans la phase d'élimination terminale de la cétirizine s'est élevée à  $19,3 \pm 5,6$  heures. La clairance de la cétirizine par hémodialyse a été de 14,0 ml/min. Bien que cela représente environ 33% de la clairance corporelle totale apparente de la cétirizine chez les sujets ayant une fonction rénale normale, la fraction de la dose éliminée par dialyse n'a été que de 9,4%. Aucune dose supplémentaire n'a été nécessaire après la dialyse.

Insuffisance hépatique :

Chez des patients atteints de maladies hépatiques chroniques (cirrhose hépatocellulaire, cholestatique et biliaire) qui avaient reçu 10 ou 20 mg de cétirizine en une seule dose, la  $t_{1/2}$  a augmenté de 50 % et la clairance a diminué de 40 % par comparaison à des sujets sains.

### *Pseudoéphédrine*

Insuffisance rénale :

On ne dispose pas de données sur la pharmacocinétique de la pseudoéphédrine chez les patients souffrant d'insuffisance rénale. Cependant, une diminution de la fonction rénale peut réduire la clairance orale car la pseudoéphédrine est principalement excrétée sous forme inchangée dans les urines.

Insuffisance hépatique :

On ne dispose pas de données sur la pharmacocinétique de la pseudoéphédrine chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique.

### Produits combinés

La prise d'aliments n'a eu aucun effet significatif sur l'ASC de la cétirizine, mais le  $T_{\text{max}}$  a été prolongé de 1,8 heure (1 vs 2,8 heures) et la  $C_{\text{max}}$  a été réduite de 30 % (153 à 107 ng/ml) lorsque les sujets ont pris le comprimé à double couche après avoir consommé un repas riche en graisse. La prise d'aliments n'a aucun effet sur la  $C_{\text{max}}$ , le  $T_{\text{max}}$  ou l'ASC de la pseudoéphédrine.

Une évaluation pharmacocinétique a montré que le comprimé combiné associant 5 mg de cétirizine et 120 mg de pseudoéphédrine est bioéquivalent à l'administration concomitante d'un comprimé de cétirizine et d'une gélule de pseudoéphédrine, après l'administration d'une seule dose et, à l'état d'équilibre, après l'administration de plusieurs doses chez des jeunes adultes. En outre, le comprimé contenant 5 mg de cétirizine et 120 mg de pseudoéphédrine était bioéquivalent – avec des valeurs d'ASC et de  $C_{\text{max}}$  comparables pour la cétirizine et la pseudoéphédrine – à l'administration séparée d'un comprimé de 5 mg de cétirizine et d'une gélule de 120 mg de pseudoéphédrine.

De plus, les administrations sous la forme d'un comprimé double couche contenant 5 mg de cétirizine et 120 mg de pseudoéphédrine à libération prolongée, et sous la forme d'une gélule contenant 5 mg de cétirizine et 120 mg de pseudoéphédrine à libération prolongée, se sont révélées bioéquivalentes à raison d'un intervalle de confiance à 90 % se situant dans les limites habituelles de 80-125 % pour la  $C_{\text{max}}$  et l'ASC tant de la cétirizine que de la pseudoéphédrine après une administration orale unique et après des administrations orales répétées.

## **5.3 Données de sécurité préclinique**

### *Cétirizine:*

Les données non cliniques ne révèlent aucun risque spécifique pour l'homme sur la base des études conventionnelles de toxicologie à doses multiples, de génotoxicité et de potentiel carcinogène. Chez la souris, les performances d'accouplement des mâles et des femelles ont diminué à des doses correspondant à environ 10 fois la dose journalière maximale chez l'homme. Les conséquences pour le fœtus ont été

observées chez le rat et le lapin à des doses toxiques pour la mère. La cétirizine n'est donc pas considérée comme fœtotoxique chez ces espèces.

#### *Pseudoéphédrine*

La pseudoéphédrine affecte la spermatogenèse chez les rats après administration intrapéritonéale (une voie d'administration qui n'est pas cliniquement pertinente) à raison de doses élevées. On ignore quelle est la pertinence de cette observation non clinique avec une autre voie d'administration chez l'homme. Aucune étude carcinogène n'a été rapportée avec la pseudoéphédrine, mais des études conventionnelles sur la carcinogénicité chez des souris et des rats recevant du sulfate d'éphédrine ont donné des résultats négatifs. La pseudoéphédrine n'est pas mutagène et n'a pas été tératogène chez les rats et les lapins.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Hydroxypropylméthylcellulose (E464), cellulose microcristalline, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium, monohydrate de lactose, croscarmellose de sodium, Opadry Y-1-7000 (= hydroxypropylméthylcellulose (E464), dioxyde de titane (E171), polyéthylène glycol 400).

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet

### **6.3 Durée de conservation**

3 ans

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

Il n'existe aucune précaution particulière de conservation pour ce médicament.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Boîte contenant 14 comprimés à libération prolongée dans une plaquette thermoformée (PVC/aluminium).

### **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 MARCHÉ**

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

## **8. NUMÉRO DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Belgique

BE262595

Luxembourg

Numéro d'autorisation de mise sur le marché : 2006060010

Numéro national : 0434966

**9. DATE DE LA PREMIÈRE AUTORISATION/ DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : le 10 mai 2004

Date de dernier renouvellement : le 18 décembre 2009

**10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

Date de mise à jour du texte : 04/2023

Date d'approbation : 08/2023

V17.0\_B16.0