

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Cirrus 5 mg/120 mg, tabletten met verlengde afgifte

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 5 mg cetirizine dihydrochloride met onmiddellijke afgifte en 120 mg pseudo-efedrine hydrochloride met verlengde afgifte.

Hulpstoffen met bekend effect: één tablet bevat 43,23 mg lactose monohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten met verlengde afgifte.

Witte tot witachtige, ronde en biconvexe filmomhulde tablet met een cirkelvormig logo ingedrukt op één zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Cetirizine pseudo-efedrine is geïndiceerd voor de behandeling van symptomen zoals neuscongestie, niezen, rhinorree, nasale en oculaire pruritus die geassocieerd worden met seizoensgebonden of chronische allergische rhinitis. Cetirizine pseudo-efedrine wordt toegediend als de antiallergische eigenschappen van cetirizine dihydrochloride en de decongestieve activiteit van pseudo-efedrine hydrochloride gewenst zijn.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen

Een tablet tweemaal per dag ('s ochtends en 's avonds), wat overeenkomt met de maximale aanbevolen dagelijkse dosis van 10 mg cetirizine dihydrochloride en 240 mg pseudo-efedrine hydrochloride.

Speciale populaties

Pediatische patiënten

Jongeren vanaf 12 jaar en ouder: 1 tablet tweemaal per dag ('s ochtends en 's avonds) met of zonder voedsel.

Kinderen jonger dan 12 jaar: het gebruik van dit geneesmiddel is gecontra-indiceerd (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Nierfunctiestoornis

De doseringsintervallen moeten individueel worden aangepast overeenkomstig de nierfunctie. Raadpleeg onderstaande tabel en pas de dosis aan zoals aangegeven.

Doseringsaanpassingen voor volwassen patiënten met een verminderde nierfunctie:

Groep	GFR (ml / min)	Dosering en frequentie
Normale nierfunctie	≥ 90	1 tablet* tweemaal daags
Licht verminderde nierfunctie	60 – < 90	1 tablet* tweemaal daags
Matig verminderde nierfunctie	30 – < 60	1 tablet* eenmaal daags
Ernstig verminderde nierfunctie	15 - < 30 zonder dialyse	1 tablet* per 2 dagen
Eindstadium nierziekte	< 15 aan dialyse	Gecontra-indiceerd

*1 tablet bevat 5mg cetirizine dihydrochloride en 120mg pseudo-efedrine hydrochloride

Leverfunctiestoornis

De dosis moet worden verminderd tot 1 tablet per dag bij patiënten met een matige leverfunctiestoornis.

Duur van de behandeling

De behandelingsduur mag niet langer zijn dan de periode waarin de symptomen optreden, en mag niet langer zijn dan 2 tot 3 weken bij de aanbevolen dosis (1 tablet, tweemaal per dag).

Na het verdwijnen van de nasale symptomen moet de behandeling worden voortgezet met uitsluitend een antihistaminicum.

Wijze van toediening

De tabletten moeten in hun geheel ingenomen worden met wat vloeistof zonder te breken, kauwen of bijten. Ze kunnen ingenomen worden met of zonder voedsel.

4.3 Contra-indicaties

Cetirizine pseudo-efedrine is gecontra-indiceerd bij patiënten met:

- gekende overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen, voor efedrine of voor piperazine.
- ernstige hypertensie of slecht gereguleerde hypertensie of ischemische hartziekte
- ernstige acute of chronische nieraandoening / nierfalen / eindstadium nierziekte (patiënten met GFR (glomerulaire filtratiesnelheid) minder dan 15 ml/min)
- ongecontroleerde hyperthyroïdie
- ernstige aritmie
- feochromocytoom
- verhoogde oogdruk
- urineretentie
- tijdens toediening van antihypertensiva, zoals β -blokkers, sympathicomimetica, dihydro-ergotamine of amfetamines
- tijdens behandeling met monoamino-oxidaseremmers (MAO-I), tot 2 weken na het stopzetten van deze behandeling
- een voorgeschiedenis van een cerebrovasculair accident of verhoogd risico op een hemorragisch cerebrovasculair accident. Dit omvat de gelijktijdige behandeling met vasoconstrictoren (zoals bromocriptine, pergolide, lisuride, cabergoline, ergotamine, dihydro-ergotamine) of elk ander decongestivum (zoals fenylpropanolamine, fenylefrine, efedrine) dat oraal of nasaal wordt toegediend, aangezien vasoconstrictie en een verhoogde bloeddruk het risico op een hemorragisch cerebrovasculair accident verhogen.

Cetirizine pseudo-efedrine is gecontra-indiceerd voor gebruik bij kinderen jonger dan 12 jaar (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

De arts of apotheker moet erop toezien dat er geen bereidingen met sympathicomimetica gelijktijdig langs verschillende wegen worden toegediend bijv. orale en topische toediening (nasale, oor- en oogbereidingen).

Cetirizine pseudo-efedrine moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten ouder dan 50 jaar en bij patiënten met diabetes mellitus, hyperthyroïdie, tachycardie, hartritmestoornis, angina pectoris, matige lever- of nierfunctiestoornis, en in geval van inname van alcohol of andere middelen die het centraal zenuwstelsel (CZS) onderdrukken alsook bij ouderen.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met medische aandoeningen waarbij anticholinerge activiteit ongewenst is en specifiek bij patiënten met predisponerende factoren van urineretentie (bijv. ruggenmergletsel, prostaathyperplasie, prostaathypertrofie of blaasuitstroomobstructie) aangezien cetirizine/pseudo-efedrine het risico van urineretentie kan verhogen.

Posterieur reversibel encefalopathiesyndroom (PRES) en reversibel cerebraal vasoconstrictiesyndroom (RCVS)
Gevalen 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, insulten en/of visuele stoornissen. De meeste gerapporteerde gevallen van PRES en RCVS verdwenen na stopzetting en passende behandeling.

Cetirizine pseudo-efedrine is gecontra-indiceerd voor gebruik bij kinderen jonger dan 12 jaar (zie rubrieken 4.2 en 4.3) omdat de combinatie niet bestudeerd is in deze leeftijdsgroep en door de aanwezigheid van pseudo-efedrine.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die een cerebrovasculair accident hebben gehad of die een hoog risico daarop lopen.

Omwille van de vasoconstrictieve werking van pseudo-efedrine wordt voorzichtigheid aanbevolen bij patiënten met een risico op hypercoagulabiliteit, bijvoorbeeld in geval van een inflammatoire darmziekte.

Er zijn enkele gevallen van ischemische colitis gemeld bij het gebruik van pseudo-efedrine. Het gebruik van het product dient te worden gestaakt en er dient medisch advies te worden ingewonnen indien plotselinge abdominale pijn, rectale bloeding of andere symptomen van ischemische colitis zich voordoen.

Voorzichtigheid is eveneens geboden bij patiënten in behandeling met sympathicomimetica (decongestiva, anorexigenen of psychostimulantia, zoals amfetamines), tricyclische antidepressiva, linezolide, guanethidine, reserpine, fenothiazines, antihypertensiva (zie rubriek 4.5) en hartglycosiden zoals digoxine of digitoxine (risico op hartritmestoornis).

Voorzichtigheid is bevolen bij hypertensiepatiënten die gelijktijdig behandeld worden met niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's), omdat zowel pseudo-efedrine als NSAID's de bloeddruk kunnen verhogen.

Omdat dit geneesmiddel de hersenen kan stimuleren, kan het slapeloosheid, nervositeit, hyperpyrexie, tremor en epilepsie-achtige aanvallen doen toenemen.

Zoals met alle centraal werkende stimulantia, werden gevallen van misbruik van pseudo-efedrine waargenomen.

Bij therapeutische doseringen werden geen klinisch significante interacties aangetoond tussen cetirizine en alcohol (bij een alcohol bloedspiegel van 0,5 g/l). Voorzichtigheid is echter geboden wanneer cetirizine pseudo-efedrine gelijktijdig gebruikt wordt met alcohol of andere onderdrukkers van het centraal zenuwstelsel.

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

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

Ischemische opticusneuropathie

Gevalen van ischemische opticusneuropathie zijn gemeld met pseudo-efedrine. De behandeling met pseudo-efedrine dient te worden gestaakt als er sprake is van een plotseling verlies van het gezichtsvermogen of verminderd scherpzien, zoals scotoom.

Ernstige huidreacties

Ernstige huidreacties zoals acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulosis (AGEP) kunnen optreden bij producten die pseudo-efedrine bevatten. Patiënten moeten zorgvuldig worden gecontroleerd. Als tekenen en symptomen zoals pyrexie, erytheem of veel kleine puisten worden waargenomen, moet de toediening van Cirrus worden gestaakt en indien nodig passende maatregelen worden genomen.

Athleten dienen geïnformeerd te worden dat behandeling met pseudo-efedrine kan leiden tot positieve dopingtesten.

Huidallergietesten worden geremd door antihistaminica en een geschikte wash-out periode van 3 dagen is vereist voordat ze worden uitgevoerd.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd met de geneesmiddelcombinatie cetirizine en pseudo-efedrine.

Er werden geen klinisch relevante interacties beschreven met cetirizine, maar voorzichtigheid wordt aanbevolen bij gelijktijdig gebruik van sedativa.

In een studie met meervoudige dosissen theofylline (400 mg eenmaal per dag) en cetirizine was er een lichte afname (16%) in de cetirizineklaring terwijl de blootstelling aan theofylline niet werd beïnvloed door gelijktijdige toediening van cetirizine.

In een studie met meervoudige dosissen ritonavir (600 mg tweemaal per dag) en cetirizine (10 mg dagelijks) steeg de mate van blootstelling aan cetirizine met ongeveer 40% terwijl de blootstelling aan ritonavir licht werd beïnvloed (-11%) door gelijktijdige toediening van cetirizine.

Gelijktijdig gebruik van cetirizine pseudo-efedrine en MAO-I of β -blokkers kan de bloeddruk doen stijgen. Door de lange werkingsduur van MAO-I kan deze wisselwerking nog tot 2 weken na het stopzetten van een dergelijke behandeling optreden.

Een verhoogde bloeddruk kan ook voorkomen bij gelijktijdige toediening van dihydro-ergotamine of linezolide.

De volgende combinaties worden niet aanbevolen door het risico op vasoconstrictie en een verhoogde bloeddruk: bromocriptine, cabergoline, lisuride, pergolide, dihydro-ergotamine, ergotamine, methylelrgometrine en andere vasoconstrictoren die gebruikt worden als orale of nasale decongestiva (fenylpropanolamine, fenylefrine, efedrine, ...).

Sympathicomimetische amines kunnen de bloeddrukverlagende werking van geneesmiddelen die inwerken op de sympathische activiteit, waaronder methyldopa, α - en β -blokkers, verminderen.

Tricyclische antidepressiva kunnen de hypertensieve werking van pseudo-efedrine versterken.

Ook de ectopische activiteit van een pacemaker kan toenemen als pseudo-efedrine gebruikt wordt samen met hartglycosiden zoals digoxine of digitoxine; bijgevolg wordt het gebruik van cetirizine pseudo-efedrine door patiënten die behandeld worden met hartglycosiden, afgeraden.

Antacida en protonpompremmers verhogen de absorptie van pseudo-efedrine terwijl kaolin deze vermindert.

Gelijktijdig gebruik met gehalogeneerde anesthetica zoals chloroform, enfluraan, isofluraan, cyclopropan, halothaan kan ventrikularitmie uitlokken of verergeren.

Het gelijktijdige gebruik van alcohol of andere onderdrukkers van het centraal zenuwstelsel kan leiden tot een bijkomende vermindering van de alertheid en het functioneren, hoewel werd aangetoond dat cetirizine het effect van alcohol niet versterkt (voor bloedspiegels van 0,5 g/l). Er werden geen nadelige effecten van pseudo-efedrine gemeld en deze worden ook niet verwacht.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van cetirizine pseudo-efedrine bij zwangere vrouwen. Cetirizine pseudo-efedrine wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap.

Het gebruik van pseudo-efedrine tijdens het eerste zwangerschapstrimester gaat gepaard met een hogere frequentie van gastroschisis (afwijking in de buikwand met intestinale herniavorming) en intestinale atresie in de dunne darm (aangeboren obstructie in de dunne darm).

Omwille van de vasoconstrictieve eigenschappen van pseudo-efedrine, mag cetirizine pseudo-efedrine niet gebruikt worden gedurende het derde zwangerschapstrimester omdat het de uteroplacentaire doorbloeding kan verminderen. Gegevens over een beperkt aantal gevallen van blootstelling tijdens de zwangerschap tonen aan dat cetirizine geen nadelige effecten heeft op de zwangerschap of op de gezondheid van de foetus of het pasgeboren kind.

Dieronderzoek heeft onvoldoende gegevens opgeleverd wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

Borstvoeding

Cetirizine en pseudo-efedrine worden in de moedermelk uitgescheiden. Cetirizine pseudo-efedrine wordt daarom niet aanbevolen voor gebruik tijdens borstvoeding.

Vruchtbaarheid

Een studie bij ratten toonde aan dat er geen impact is op de vruchtbaarheid bij een orale dosering van 160 mg/kg (wat overeenkomt met 6,4 mg/kg cetirizine en 153,6 mg/kg pseudo-efedrine). Deze dosering veroorzaakt een systemische blootstelling aan cetirizine die 2 keer hoger is dan de therapeutische blootstelling bij mensen (zie rubriek 5.3). Er zijn geen beschikbare gegevens over de vruchtbaarheid bij mensen.

Pseudo-efedrine tastte de spermatogenese aan bij de rat na intraperitoneale toediening maar de relevantie hiervan voor orale toediening bij de mens is onbekend (zie rubriek 5.3).

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

Patiënten die van plan zijn om voertuigen te besturen, mogelijk gevaarlijke activiteiten te ondernemen of machines te bedienen, dienen de aanbevolen dosis niet te overschrijden en dienen rekening te houden met hun individuele respons op het gebruik van het geneesmiddel. Patiënten die slaperigheid ondervinden, dienen niet te rijden, mogelijk gevaarlijke activiteiten te ondernemen of machines te bedienen.

Bij patiënten die behandeld werden met cetirizine in de goedgekeurde dosis van 10 mg/dag, hebben objectieve metingen van de rijvaardigheid, de slaaplatentie en de prestaties bij lopende band geen klinisch relevante effecten aangetoond. Daarentegen kan het gelijktijdige gebruik van cetirizine met alcohol of andere onderdrukkers van het centraal zenuwstelsel leiden tot een bijkomende vermindering van de alertheid en het functioneren.

Er werden geen nadelige effecten van pseudo-efedrine op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen gemeld en deze worden ook niet verwacht.

Evenwel dient opgemerkt te worden dat er variaties van deze effecten zich voordoen met verschillende geneesmiddelen bij verschillende patiënten: in klinische studies werden subjectieve gewaarwordingen van slaperigheid gemeld. Doses hoger dan de normaal aanbevolen dosering kunnen effecten hebben op het centraal zenuwstelsel.

4.8 Bijwerkingen

De volgende tabel deelt de bijwerkingen in per systeem/orgaanklasse en per frequentie. De frequenties worden als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Immuunsysteemaandoeningen:	Zelden: overgevoelighedsreacties (waaronder anafylactische shock)
Psychische stoornissen:	Vaak: zenuwachtigheid, slapeloosheid Soms: agitatie, angst Zelden: hallucinaties Zeer zelden, met inbegrip van geïsoleerde gevallen: psychotische stoornissen Niet bekend: agressie, verwardheid, depressie, tic, euforische stemming, zelfmoordgedachten
Zenuwstelselaandoeningen:	Vaak: vertigo, duizeligheid, hoofdpijn, slaperigheid Zelden: convulsies, tremor Zeer zelden: dysgeusie, cerebrovasculair accident (beroerte) Niet bekend: paresthesie, rusteloosheid, dystonie, dyskinesie, amnesie, geheugenstoornis, syncope, posterieur reversibel encephalopathiesyndroom (PRES) (zie rubriek 4.4), reversibele cerebrale vasoconstrictiesyndroom (RCVS) (zie rubriek 4.4)
Oogaandoeningen:	Niet bekend: accommodatiestoornissen, wazig zien, mydriasis, oogpijn, afgenomen gezichtsvermogen, fotofobie, oculogyrische crisis, ischemische opticusneuropathie
Hartaandoeningen:	Vaak: tachycardie Zelden: hartritestoornis Niet bekend: hartkloppingen
Bloedvataandoeningen:	Zelden: bleekheid, arteriële hypertensie Zeer zelden: circulatoire collaps
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen:	Niet bekend: dyspneu
Maagdarmstelselaandoeningen:	Vaak: droge mond, misselijkheid Zelden: braken Niet bekend: ischemische colitis, diarree, abdominaal ongemak
Lever- en galaandoeningen:	Zelden: abnormale leverfunctie (verhoogde transaminasen, alkalische fosfatasen, gamma-GT en bilirubine)
Huid- en onderhuidaandoeningen:	Zelden: droge huid, huiduitslag, toegenomen transpiratie, urticaria Zeer zelden: angioneurotisch oedeem, geneesmiddeleneruptie Niet bekend: acuut gegeneraliseerd pustuleus exantheem, pruritus
Skeletspierstelsel en bindweefselstoornissen:	Niet bekend: artralgie, myalgie
Nier- en urinewegaandoeningen:	Zelden: dysurie Niet bekend: urineretentie, enuresis
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen:	Niet bekend: erectiestoornis
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:	Vaak: asthenie Niet bekend: oedeem, malaise

Post-marketingervaring
Er werden geïsoleerde gevallen van hepatitis gemeld wanneer enkel cetirizine werd toegediend.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Na stopzetting van het geneesmiddel is bij sommige patiënten pruritus gemeld.

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. Pseudo-efedrine

Symptomen:

Een ernstige overdosis met pseudo-efedrine kan braken, mydriasis, tachycardie, hartritmestoornis, hypertensie, tekenen van onderdrukking van het CZS (sedatie, apneu, bewustzijnsverlies, cyanose en cardiovasculaire collaps) of van stimulering van het CZS (slapeloosheid, hallucinaties, tremor, convulsies) veroorzaken, die fataal kunnen zijn.

Behandeling:

De behandeling voor een overdosis gebeurt bij voorkeur in het ziekenhuis en is zowel symptomatisch als ondersteunend. Er moet rekening worden gehouden met mogelijke gelijktijdige inname van andere geneesmiddelen. Indien het braken niet spontaan op gang komt, moet dit opgewekt worden; een maagspoeling wordt aanbevolen. Na het braken kan het in de maag achtergebleven geneesmiddel verwijderd worden door toediening van een waterige suspensie van actieve kool. Algemene ondersteunende behandelingen worden aanbevolen, waaronder het frequent controleren van de vitale parameters.

Er is geen gekend antidotum. Sympathomimetische amines mogen niet gebruikt worden. Hypertensie moet onder controle gehouden worden door middel van een alfa-adrenerge blokker en tachycardie met een bèta-adrenerge blokker. Epilepsieaanvallen kunnen behandeld worden met 10 mg diazepam intraveneus (of met 0,5 mg/kg langs rectale weg bij kinderen).

Cetirizine en pseudo-efedrine worden nagenoeg niet verwijderd door hemodialyse.

2. Cetirizine

Symptomen:

Sedatie kan op een overdosis wijzen en treedt op vanaf 50 mg in één inname.

Behandeling:

Tot op heden bestaat er geen specifiek antidotum.

In geval van een zware overdosis moet zo spoedig mogelijk een maagspoeling uitgevoerd worden. Algemene ondersteunende behandelingen worden aanbevolen, waaronder het frequent controleren van de vitale parameters.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Neusslijmvliesdecongestiva voor systemisch gebruik, ATC code: R01B A52

De farmacodynamische werking van cetirizine pseudo-efedrine houdt rechtstreeks verband met de effecten van zijn actieve bestanddelen.

1. Cetirizine:

In dieronderzoek gedraagt cetirizine zich als een H1-antagonist zonder significante anticholinerge en antiserotoninerge effecten. Bij farmacologisch actieve doses veroorzaakt het geen sedatie noch gedragswijzigingen. Dit kan worden verklaard omdat het niet doorheen de bloed-hersenbarrière gaat.

Farmacologische studies bij de mens tonen aan dat cetirizine in staat is om bepaalde exogene histamine-effecten te remmen. Deze werking treedt snel in. Cetirizine remt ook de effecten van endogeen histamine, in vivo vrijgezet door een histaminebron, zoals 48/80 (een synthetisch polyamine, een condensatieproduct van *N*-methyl-*p*-methoxyfenylethylamine met formaldehyde). Daarnaast remt het de huidreactie veroorzaakt door VIP (Vasoactief Intestinaal Polypeptide) en substantie P, beide neuropeptiden die vermoedelijk betrokken zijn bij allergische reacties. Cetirizine remt de beginfase van de door vrijzetting van histamine veroorzaakte allergische reactie. Het remt ook op significante wijze de migratie van ontstekingscellen (waaronder eosinofielen) en de vrijzetting van mediators die geassocieerd worden met de uitgestelde allergische reactie.

Het vermindert eveneens de door specifieke allergenen veroorzaakte allergische reactie. Deze effecten worden bereikt zonder dat enig objectief effect op het centraal zenuwstelsel kan worden aangetoond, noch door psychometrische tests, noch door een kwantitatief EEG.

2. Pseudo-efedrine:

Pseudo-efedrine is een stereo-isomeer van efedrine en is een sympathicomimetische amine die werkzaam is langs orale weg en waarvan de alfa-mimetische effecten sterker zijn dan de bèta-mimetische activiteit; door zijn vasoconstrictorische werking heeft het een ontzwellend effect op de neusmucosa.

In de aanbevolen doseringen kan het andere sympathicomimetische effecten veroorzaken, zoals een verhoogde bloeddruk, tachycardie of symptomen van centrale prikkeling, zoals slapeloosheid.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

1. Cetirizine:

Na orale toediening wordt cetirizine snel en bijna volledig geabsorbeerd. De piekplasmaconcentraties worden in nuchtere toestand doorgaans na 1 uur bereikt. De mate van absorptie wordt niet verminderd door voedselinname, maar de absorptiesnelheid neemt af en de piekplasmaconcentraties verschijnen pas 3 uur na de toediening. Cetirizine ondergaat geen significante metabolisatie tijdens de eerste leverpassage. Na herhaalde orale toediening bedraagt de dagelijkse urine-excretie van ongewijzigde cetirizine ongeveer 65% van de toegediende dosis. De absorptie en eliminatie van cetirizine variëren niet naargelang van de dosis. Er is weinig inter- en intra-individuele variatie. De plasmahalfwaardetijd van cetirizine bedraagt 9 uur en deze waarde is hoger bij patiënten met nierinsufficiëntie. Cetirizine bindt in hoge mate aan plasma-eiwitten (93%).

2. Pseudo-efedrine:

Na orale toediening wordt pseudo-efedrine snel en volledig geabsorbeerd. Bij pseudo-efedrine met verlengde afgifte worden de piekplasmaconcentraties na 8 uur bereikt.

Tussen één vierde en de helft van de toegediende dosis pseudo-efedrine wordt door N-demethylering in de lever omgezet in de actieve metaboliet, norpseudo-efedrine. Deze metaboliet wordt samen met de rest van de niet-gemetaboliseerde pseudo-efedrine via de urine uitgescheiden. De urinaire excretie neemt toe bij verlaagde urinaire pH en neemt af bij alkalisering van de urine. Een vetrijke maaltijd heeft geen invloed op de absorptie van pseudo-efedrine.

Na herhaalde orale toediening (om de 12 uur) wordt de *steady state* bereikt na 6 dagen behandeling. De halfwaardetijd wordt geschat op 15 uur.

3. Combinatie:

Er zijn geen aanwijzingen voor een significante farmacokinetische interactie tussen cetirizine en pseudo-efedrine.

Speciale populaties

- *Nierfunctiestoornis*

Bij patiënten met een matige of ernstige nierfunctiestoornis is aanpassing van de dosering noodzakelijk (zie rubriek 4.2).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Dieronderzoek heeft aangetoond dat er bij de cynomolgusaap geen toxisch effect was met 40 mg/kg/dag (respectievelijk 3,7 en 1,8 keer de blootstelling van pseudo-efedrine en cetirizine bij de mens) en met 30 mg/kg/dag bij de rat (0,6 keer de blootstelling van pseudo-efedrine bij de mens, ratio niet bekend voor cetirizine).

Reproductietoxiciteitstudies bij de rat hebben een dosis zonder toxisch effect aangetoond van 40 mg/kg/dag. Gezien de lage systemische blootstelling bij deze diersoorten, kunnen deze resultaten niet als een bewijs beschouwd worden dat het veilig is om dit middel te gebruiken bij vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven.

In reproductietoxiciteitstudies werd de vruchtbaarheid van mannelijke en vrouwelijke ratten niet verstoord bij orale doses tot 160 mg/kg/dag (1:24), wat overeenkomt met een systemische blootstelling die 2 keer hoger is dan de therapeutische blootstelling aan cetirizine bij mensen. Over het algemeen veroorzaakte de combinatie cetirizine/pseudo-efedrine bij klinisch relevante doses geen bijwerkingen op de embryonale-foetale levensvatbaarheid en de ontwikkeling van de jongen. Met doses van 160 mg/kg/dag bij drachtige ratten (~7,5 keer hoger dan de therapeutische blootstelling aan pseudo-efedrine bij mensen en ongeveer de therapeutische blootstelling aan cetirizine) werden volgende effecten geobserveerd: een daling in het aantal jongen dat overleeft, een lichte verhoging van misvorming van de beenderen en vertraging van enkele ontwikkelingsparameters.

Pseudo-efedrine tastte bij de rat de spermatogenese aan na intraperitoneale toediening van doses 5 keer hoger dan de maximale aanbevolen dosis bij de mens, gebaseerd op allometrische schaling. Gezien de biologische beschikbaarheid worden grotere veiligheidsmarges verwacht na orale toediening. De relevantie van deze niet-klinische observatie met een verschillende toedieningsweg voor het gebruik bij mensen is onbekend.

Er werd geen onderzoek uitgevoerd naar het carcinogeen potentieel van pseudo-efedrine gecombineerd met cetirizine.

De combinatie cetirizine/pseudo-efedrine is noch mutageen, noch clastogeen. Daarom is het onwaarschijnlijk dat er een carcinogeen risico bestaat voor de mens. Cetirizine had bij ratten en muizen geen enkel carcinogeen potentieel bij de maximaal getolereerde dosis (23 en 2,3 keer de hoogst aanbevolen dagelijkse dosis bij de mens, gebaseerd op lichaamsoppervlak). Er werd geen onderzoek uitgevoerd naar het carcinogeen potentieel van pseudo-efedrine. De resultaten van conventionele onderzoeken naar het carcinogeen potentieel bij muizen en ratten met de diastereomeer efedrine bleken wel negatief. Hoewel er onvoldoende onderzoeken uitgevoerd zijn naar het carcinogeen potentieel van de combinatie cetirizine en pseudo-efedrine, bleek de combinatie niet mutageen noch clastogeen. Er bestaat daarom waarschijnlijk geen carcinogeen risico voor de mens.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Kern:

- Hypromellose
- Microkristallijne cellulose
- Watervrij colloïdaal silicium
- Magnesiumstearaat
- Lactosemonohydraat
- Croscarmellose-natrium

Filmomhulling:

Opadry Y-1-7000 dat bestaat uit:

- Hypromellose (E464)
- Titaandioxide (E171)
- Macrogol 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

De tabletten zitten in blisterverpakkingen (polyvinylchloride – aluminium), 6 en 14 tabletten per blisterverpakking; 1 blisterverpakking per doos.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

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

UCB Pharma NV
Researchdreef 60
B-1070 Brussel

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

BE175086

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 6 juni 1996
Datum van laatste verlenging: 26 februari 2011

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring van de tekst: 11/2024