

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Cetirizine Sandoz 10 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 10 mg de dichlorhydrate de cétirizine

Excipient(s) à effet notoire

Chaque comprimé pelliculé contient 77,7 mg de lactose (sous forme de monohydraté).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés pelliculés.

Blanc, oblong, entaillé sur une face

Le comprimé peut être divisé en doses égales.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Cetirizine Sandoz est indiqué chez l'adulte et l'enfant âgé de 6 ans et plus:

- dans le traitement des symptômes nasaux et oculaires des rhinites allergiques saisonnières et perannuelles.
- dans le traitement des symptômes de l'urticaire chronique idiopathique.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie:

Adultes et adolescents de plus de 12 ans

10 mg une fois par jour (un comprimé).

Population pédiatrique

La formulation de comprimés ne doit pas être utilisée chez des enfants de moins de 6 ans parce qu'elle ne permet pas d'obtenir les adaptations posologiques nécessaires.

Enfants de 6 à 12 ans :

5 mg deux fois par jour (un demi comprimé deux fois par jour)

Patients âgées

il n'y a pas lieu d'ajuster la posologie chez le sujet âgé dont la fonction rénale est normale.

Insuffisance rénale

Les données disponibles ne permettent pas de documenter le rapport efficacité/sécurité chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

Compte tenu de son élimination essentiellement rénale (voir rubrique 5.2.), et s'il ne peut être utilisé de traitement alternatif, la cétirizine sera administrée dans ces situations en ajustant la posologie et l'intervalle entre les prises en fonction de la clairance rénale selon le tableau figurant ci-après. La clairance de la créatinine (CL_{cr}) peut être estimée (en ml/min) à partir de la mesure de la créatinine sérique (en mg/dl) selon la formule suivante:

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

Adaptation posologique chez l'insuffisant rénal:

Groupe	Clairance de la créatinine (ml/min)	Dose et fréquence d'administration
Fonction rénale normale	≥ 80	10 mg une fois par jour
Insuffisance rénale légère	50-79	10 mg une fois par jour
Insuffisance rénale modérée	30-49	5 mg une fois par jour
Insuffisance rénale sévère	< 30	5 mg une fois tous les 2 jours
Insuffisance rénale en stade terminal et patients dialysés	< 10	Contre-indiqué

Chez les enfants présentant une insuffisance rénale, la posologie sera ajustée individuellement en fonction de la clairance rénale, de l'âge, et du poids corporel du patient.

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez le patient atteint d'insuffisance hépatique isolée. Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique associée à une insuffisance rénale, un ajustement de la dose est recommandé (voir rubrique « Insuffisance rénale » ci-dessus).

Mode d'administration

Les comprimés doivent être avalés avec une boisson.

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active, à l'hydroxyzine, aux dérivés de la pipérazine ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1, à l'hydroxyzine ou aux dérivés de la pipérazine.

Insuffisance rénale sévère avec une clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/min.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Aux doses thérapeutiques, aucune interaction cliniquement significative n'a été mise en évidence avec la prise d'alcool (pour des concentrations sanguines d'alcool allant jusqu'à 0,5 g/l). Cependant, la prudence est recommandée en cas de prise concomitante d'alcool.

Des précautions doivent être prises chez les patients qui présentent des facteurs de prédisposition à la rétention urinaire (p. ex. lésion de la moelle épinière, hyperplasie de la prostate) étant donné que la cétirizine peut augmenter le risque de rétention urinaire.

La cétirizine doit être administrée avec prudence chez les patients épileptiques ou à risque de convulsions.

La réponse aux tests cutanés pour détecter les allergies est inhibée par les antihistaminiques et une période (3 jours) de sevrage thérapeutique est requise avant de réaliser les tests.

Du prurit et/ou de l'urticaire peuvent apparaître à l'arrêt de la cétirizine, même si ces symptômes n'étaient pas présents avant l'entame du traitement. Dans certains cas, les symptômes peuvent être intenses et peuvent nécessiter de recommencer le traitement. Les symptômes doivent disparaître une fois le traitement redémarré.

Population pédiatrique

L'utilisation du comprimé pelliculé n'est pas recommandée chez l'enfant de moins de 6 ans car cette forme ne permet pas l'adaptation posologique dans cette tranche d'âge. Il est recommandé de recourir à une formulation pédiatrique pour la cétirizine.

Excipients

Ce médicament contient 77,7 mg de lactose par comprimé. 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) ne doivent pas prendre ce médicament.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Compte tenu des données de pharmacocinétiques, de pharmacodynamie, et du profil de tolérance, aucune interaction avec la cétirizine n'est attendue. A ce jour, aucune interaction pharmacodynamique ou pharmacocinétique significative n'a été rapportée lors des études d'interactions médicamenteuses réalisées notamment avec la pseudoéphédrine ou la théophylline (400 mg/jour).

Le taux d'absorption de la cétirizine n'est pas diminué par l'alimentation, bien que la vitesse d'absorption soit réduite.

La prise concomitante d'alcool ou d'autres déprimeurs du système nerveux central (SNC) peut entraîner une altération de la vigilance ou des performances chez les patients sensibles, même si la cétirizine ne potentialise pas l'effet de l'alcool (concentrations sanguines de 0,5 g/l).

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les données recueillies prospectivement sur des issues de grossesses exposées à la cétirizine ne suggèrent pas de potentiel de toxicité maternelle ou fœtale/embryonnaire qui dépasse les taux historiques. Les études menées chez l'animal n'ont pas révélé d'effet néfaste direct ou indirect sur la gestation, le développement embryonnaire et foetal, la parturition et le développement post-natal. La prudence est recommandée lors de la prescription chez la femme enceinte.

Allaitement

La cétirizine est excrétée dans le lait maternel à des concentrations représentant 25% à 90% des concentrations plasmatiques selon le moment du prélèvement après l'administration du produit. Par conséquent, la prudence est recommandée lorsque la cétirizine est prescrite chez la femme qui allaite.

Fertilité

Les données disponibles sur la fertilité humaine sont limitées, cependant aucun problème de sécurité n'a été identifié.

Les données recueillies sur l'animal ne laissent pas apparaître de problème de sécurité pour la reproduction humaine.

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

Les mesures objectives de la capacité à conduire, de la vigilance et du temps de réaction n'ont pas démontré d'effet cliniquement significatif à la dose préconisée de 10 mg.

Cependant, les patients qui manifestent de la somnolence doivent s'abstenir de conduire, d'entreprendre des activités potentiellement dangereuses ou de manœuvrer des machines. Ils ne doivent pas dépasser la dose recommandée et ils doivent évaluer au préalable leur réponse au traitement.

4.8. Effets indésirables

Études cliniques

Aperçu

Des réactions indésirables sans gravité sur le système nerveux central, incluant somnolence, fatigue, vertiges et céphalées ont été observés au cours des essais cliniques réalisés avec la cétirizine à la dose préconisée. Dans quelques cas, un effet paradoxal de stimulation du système nerveux central a été observé.

Malgré son effet antagoniste sélectif des récepteurs H1 périphériques et la relativement faible activité anticholinergique, des cas isolés de difficulté mictionnelle, de problèmes d'accommodation et de sécheresse de la bouche ont été rapportés.

Des cas d'anomalies de la fonction hépatique avec augmentation des enzymes hépatiques associée à une augmentation de la bilirubine ont été rapportés. Les anomalies ont régressé dans la plupart des cas avec l'arrêt du traitement par le dichlorhydrate de cétirizine.

Énumération des effets indésirables

Plus de 3 200 sujets exposés à la cétirizine ont été inclus dans les essais cliniques contrôlés en double comparant la cétirizine à la dose recommandée de 10 mg par jour, au placebo ou à d'autres antihistaminiques, au cours desquels les données de tolérance quantifiées sont disponibles.

Dans l'ensemble de cette population, les réactions indésirables rapportées au cours des essais contrôlés versus placebo avec une incidence de 1,0% ou plus, ont été les suivants:

Réactions indésirables (WHO-ART)	Cétirizine 10 mg (n = 3260)	Placebo (n = 3061)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration : Fatigue	1,63%	0,95%
Affections du système nerveux : Vertige Céphalées	1,10% 7,42%	0,98% 8,07%
Affections gastro-intestinales : Douleur abdominale Sécheresse de la bouche Nausée	0,98% 2,09% 1,07%	1,08% 0,82% 1,14%
Affections psychiatriques : Somnolence	9,63%	5,00%
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : Pharyngite	1,29%	1,34%

La somnolence était statistiquement plus fréquente que sous placebo, mais d'intensité légère à modérée dans la majorité des cas. Des tests objectifs, validés par d'autres études, ont montré, chez le jeune volontaire sain, que les activités quotidiennes habituelles ne sont pas affectées à la dose journalière recommandée.

Population pédiatrique

Les effets indésirables rapportés avec une incidence de 1% ou plus chez les enfants âgés de 6 mois à 12 ans inclus dans les essais cliniques contrôlés versus placebo sont:

Effet indésirable (WHO-ART)	Cétirizine 10 mg (n = 1656)	Placebo (n = 1294)
Affections gastro-intestinales : Diarrhée	1,0%	0,6%
Affections psychiatriques : Somnolence	1,8%	1,4%
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : Rhinite	1,4%	1,1%
Troubles généraux et anomalies au site d'administration : Fatigue	1,0%	0,3%

Effets indésirables rapportés depuis la commercialisation

En plus des effets indésirables rapportés au cours des essais cliniques et listés ci-dessus, des effets indésirables suivants ont été rapportés depuis la commercialisation du produit. Les effets indésirables sont décrits selon le système de classification par organe MedDRA et par l'estimation de la fréquence basée sur l'expérience après la commercialisation.

Les fréquences sont définies comme suit: très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1000$), très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Affections hématologiques et du système lymphatique

Très rare : thrombocytopénie

Affections du système immunitaire

Rare : hypersensibilité

Très rare : choc anaphylactique

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Fréquence indéterminée : augmentation de l'appétit

Affections psychiatriques

Peu fréquent : agitation

Rare : agressivité, confusion, dépression, hallucinations, insomnie

Très rare : tics

Fréquence indéterminée : idées suicidaires, cauchemars

Affections du système nerveux

Peu fréquent : paresthésie

Rare : convulsions

Très rare : dysgueusie, syncope, tremblements, dystonie, dyskinésie

Fréquence indéterminée : amnésie, altération de la mémoire

Affections oculaires

Très rare : troubles de l'accommodation, vision floue, crises oculogyres

Affections de l'oreille et du labyrinthe

Fréquence indéterminée : vertiges

Affections cardiaques

Rare : tachycardie

Affections gastro-intestinales

Peu fréquent : diarrhée

Affections hépatobiliaires

Rare : anomalie du bilan hépatique (augmentation des enzymes hépatiques: transaminases, phosphatases alcalines, gamma-GT et de la bilirubine)

Fréquence indéterminée : hépatite

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Peu fréquent : éruption cutanée, prurit

Rare : urticaire

Très rare : œdème angio-neurotique, érythème pigmenté fixe

Fréquence indéterminée : pustulose exanthématique généralisée aiguë

Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif

Fréquence indéterminée : arthralgie

Affections du rein et des voies urinaires

Très rare : dysurie, énurésie

Fréquence indéterminée : rétention urinaire

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Peu fréquent : asthénie, malaise

Rare : œdème

Investigations

Rare : prise de poids

Description de certaines réactions indésirables

Après l'interruption de la cétirizine, du prurit (démangeaisons intenses) et/ou de l'urticaire ont été rapportés.

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 Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

Division Vigilance

EUROSTATION II

Place Victor Horta, 40/ 40

B-1060 Bruxelles

Site internet: www.afmps.be

e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be

4.9. Surdosage

Symptômes

Les symptômes observés après un surdosage de cétirizine sont principalement associés à des effets sur le SNC ou des effets suggérant une action anticholinergique.

Les effets indésirables rapportés après la prise d'une dose au moins 5 fois supérieure à la dose quotidienne recommandée sont: confusion, diarrhée, vertige, fatigue, céphalée, malaise, mydriase, prurit, agitation, sédation, somnolence, stupeur, tachycardie, tremblement et rétention urinaire.

Conduite à tenir en cas de surdosage

Il n'existe pas d'antidote connu à la cétirizine.

En cas de surdosage: traitement symptomatique et surveillance clinique. Un lavage gastrique peut être envisagé rapidement après ingestion du médicament..

La cétirizine n'est pas éliminée efficacement par hémodialyse.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: antihistaminiques à usage systémique, dérivés de la pipérazine, code ATC: R06A E07

Mécanisme d'action

La cétirizine, métabolite de l'hydroxyzine, est un antagoniste puissant et sélectif des récepteurs H1 périphériques. Des études *in vitro* de liaison aux récepteurs n'ont pas révélé d'affinité mesurable pour d'autres récepteurs que les récepteurs H1.

Effets pharmacodynamiques

En association aux effets anti-H1, la cétirizine administrée : à la dose de 10 mg une ou deux fois par jour, inhibe la phase retardée de recrutement des éosinophiles au niveau de la peau et du tissu conjonctif des sujets atopiques, après tests de provocation allergénique.

Efficacité et sécurité cliniques

Les études menées chez le volontaire sain ont montré que la cétirizine, aux doses de 5 et 10 mg, inhibe fortement les réactions érythémato-papuleuses induites par des concentrations élevées d'histamine au niveau de la peau. Cependant, la corrélation de l'efficacité avec ces observations n'est pas établie.

Dans une étude contrôlée versus placebo de six semaines menée chez 186 patients présentant une rhinite allergique et un asthme léger à modéré, la cétirizine 10 mg une fois par jour, a amélioré les symptômes de la rhinite sans effet sur les fonctions pulmonaires. Cette étude met en évidence la sécurité d'emploi de la cétirizine chez les patients allergiques ayant un asthme léger à modéré.

Dans une étude contrôlée versus placebo, la cétirizine administrée à la dose de 60 mg pendant 7 jours n'a pas entraîné d'allongement significatif de l'intervalle QT.

A la dose recommandée, une amélioration de qualité de vie a été démontrée chez des patients traités par cétirizine ayant une rhinite allergique perannuelle et saisonnière.

Population pédiatrique

Dans une étude de 35 jours menée chez des enfants âgés de 5 à 12 ans, il n'a pas été observé de diminution de l'effet antihistaminique (inhibition de l'érythème et des papules) de la cétirizine. A l'arrêt d'un traitement par la cétirizine à doses répétées, la réactivité de la peau à l'histamine est rétablie en 3 jours.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Les pics de concentrations plasmatiques mesurées à l'état d'équilibre ont été d'environ 300 ng/ml ; atteints en $1,0 \pm 0,5$ h après administration orale.

Chez les volontaires sains, la distribution des valeurs mesurées des paramètres pharmacocinétiques, tels que le pic plasmatique (C_{max}) et l'aire sous la courbe (AUC), est unimodale.

La biodisponibilité de la cétirizine n'est pas modifiée par la prise alimentaire, bien que la vitesse d'absorption soit diminuée. La biodisponibilité de la cétirizine est équivalente lorsque la cétirizine est administrée sous forme de solution, gélule ou comprimé.

Distribution

Le volume de distribution apparent est de 0,50 l/kg.

La liaison aux protéines plasmatiques est de $93 \pm 0,3\%$. La cétirizine ne modifie pas la liaison de la warfarine aux protéines.

Biotransformation

La cétirizine ne subit pas d'effet important de premier passage hépatique.

Élimination

La demi-vie plasmatique de la cétirizine est d'environ 10 heures et il n'est pas observé d'accumulation après administration de doses journalières de 10 mg de cétirizine pendant 10 jours. Environ les deux tiers de la dose administrée sont éliminés sous forme inchangée dans les urines.

Linéarité/non-linéarité

La cinétique de la cétirizine est linéaire pour des doses comprises entre 5 et 60 mg.

Populations particulières

Sujets âgés

Après administration d'une dose orale unique de 10 mg de cétirizine, la demi-vie a augmenté d'environ 50 % et la clairance a diminué de 40 % chez 16 sujets âgés par rapport aux sujets normaux. La diminution de la clairance de la cétirizine observée chez ces volontaires âgés a semblé liée à la diminution de leur fonction rénale.

Population pédiatrique

La demi-vie de la cétirizine a été d'environ 6 heures chez les enfants de 6 à 12 ans et de 5 heures chez les enfants de 2 à 6 ans. Chez les nourrissons et les très jeunes enfants âgés de 6 à 24 mois, elle est réduite à 3,1 heures.

Insuffisance rénale

La pharmacocinétique du médicament a été similaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine supérieure à 40 ml/min) et chez les volontaires sains. Chez les patients avec insuffisance rénale modérée, la demi-vie est multipliée par 3 et la clairance est diminuée de 70 % par rapport aux volontaires sains.

Chez les patients hémodialysés (clairance de la créatinine inférieure à 7 ml/min), auxquels on a administré une dose orale unique de 10 mg de cétirizine, la demi-vie du produit est multipliée par 3, et la clairance est diminuée de 70 % par rapport aux sujets normaux.

La cétirizine est mal éliminée par l'hémodialyse. Un ajustement posologique est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée ou sévère (voir rubrique 4.2).

Insuffisance hépatique

Chez les patients atteints de maladies hépatiques chroniques (cirrhose hépatocellulaire, cholestatique et biliaire), auxquels on a administré une dose unique de 10 ou 20 mg de cétirizine, la demi-vie du produit est augmentée de 50 % et sa clairance diminuée de 40 % par rapport aux sujets sains.

Un ajustement de la posologie n'est nécessaire que chez les patients atteints d'insuffisance hépatique associée à une insuffisance rénale

5.3. Données de sécurité précliniques

Les données précliniques, issues des études conventionnelles menées chez l'animal, de sécurité pharmacologique, de toxicité chronique, de génotoxicité et du potentiel carcinogène et de reproduction, n'ont pas révélé de risque potentiel particulier pour l'être humain.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

Cellulose microcristalline
Lactose monohydraté
Stéarate de magnésium
Silicium colloïdal anhydre

Pelliculage

Hypromellose
Lactose monohydraté
Macrogol 4000
Dioxyde de titane (E 171)

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 pelliculés sont conditionnés dans des plaquettes en chlorure de polyvinyle/aluminium insérées dans une boîte en carton.

Présentations :

3, 7, 10, 20, 30, 50, 50x1, 100 comprimés pelliculés

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de 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

Sandoz nv/sa, Telecom Gardens, Medialaan 40, B-1800 Vilvoorde

8. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BE231165

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

Date de première autorisation : 21 janvier 2002

Date de dernier renouvellement : 11 avril 2007

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Date d'approbation : 02/2019