

1. LEGEMIDLETS NAVN

Cetimax 10 mg tabletter, filmdrasjerte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 10 mg cetirizindihydroklorid.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

Hvit, rund, konveks med delestrek på den ene siden med "5" logo. Diameter på 7 mm.

Tabletten kan deles i like doser.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Til voksne og barn ≥ 6 år:

- Cetirizin er indisert for lindring av nese- og øyesymptomer i forbindelse med sesongbetont og helårlig allergisk rinitt.
- Cetirizin er indisert for lindring av symptomer på kronisk idiopatisk urtikaria.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Voksne

10 mg én gang daglig (1 tablett).

Eldre

Data tyder på at det ikke er nødvendig å redusere dosen hos eldre personer forutsatt at nyrefunksjonen er normal.

Pasienter med moderat til alvorlig nedsatt nyrefunksjon:

Det er ingen data som dokumenterer forholdet mellom effekt og sikkerhet hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Fordi cetirizin hovedsakelig skilles ut via nyrene (se pkt. 5.2), må doseringsintervallene tilpasses individuelt på grunnlag av nyrefunksjon i tilfeller der alternativ behandling ikke kan gis. Dosen justeres i henhold til tabellen nedenfor. For å bruke denne doseringstabellen er det nødvendig å beregne pasientens kreatininclearance (CL_{cr}) i ml/min. CL_{cr} (ml/min) kan beregnes ut fra serumkreatinin (mg/dl) ved å bruke følgende formel:

$$CL_{cr} = \frac{[140 - \text{alder (år)}] \times \text{kroppsvikt (kg)}}{72 \times \text{serumkreatinin (mg / dl)}} \quad (\times 0,85 \text{ for kvinner})$$

Dosejustering for voksne pasienter med nedsatt nyrefunksjon:

Gruppe	Kreatininclearance (ml/min)	Dosering og hyppighet
Normal	≥ 80	10 mg én gang daglig
Mild	50 – 79	10 mg én gang daglig
Moderat	30 – 49	5 mg én gang daglig
Alvorlig	≤ 30	5 mg én gang annenhver dag
Nyresvikt - Pasienter som gjennomgår dialyse	≤ 10	Kontraindisert

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter som kun har nedsatt leverfunksjon. Hos pasienter med nedsatt leverfunksjon og nedsatt nyrefunksjon anbefales dosejustering (se Pasienter med moderat til alvorlig nedsatt nyrefunksjon ovenfor).

Pediatrisk populasjon

Tablettformuleringen bør ikke gis til barn under 6 år fordi denne formuleringen ikke gjør det mulig å foreta nødvendige dosejusteringer.

Barn 6–12 år: 5 mg to ganger daglig (en halv tablett to ganger daglig).

Ungdom over 12 år: 10 mg én gang daglig (1 tablett).

Hos pediatriske pasienter med nedsatt nyrefunksjon må dosen justeres individuelt på grunnlag av pasientens renale clearance, alder og kroppsvekt.

Administrasjonsmåte

Tablettene må svelges med et glass væske.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet, overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1, overfor hydrokyszin eller piperazinderivater.

Pasienter med alvorlig nyresvikt med kreatininclearance < 10 ml/min.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Ved terapeutiske doser er det ikke vist klinisk signifikante interaksjoner med alkohol (ved alkoholkonsentrasjoner i blodet på 0,5 g/liter). Likevel anbefales forsiktighet ved samtidig inntak av alkohol.

Forsiktighet bør utvises hos pasienter med predisponerende faktorer for urinretensjon (f.eks. ryggmargslesjon, prostatahyperplasi), da cetirizin kan øke risikoen for urinretensjon.

Forsiktighet anbefales hos pasienter med epilepsi og pasienter med risiko for kramper.

Hudtester for allergi blir hemmet av antihistaminer, og en utvaskingsperiode (på 3 dager) kreves før de utføres.

Pediatrisk populasjon

Filmdrasjerte tabletter bør ikke gis til barn under 6 år fordi denne formuleringen ikke gir mulighet til egnet dosetilpasning. Det anbefales å bruke en formulering av cetirizin som er beregnet til barn.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

På grunnlag av den farmakokinetiske profilen, farmakodynamiske profilen og toleranseprofilen for cetirizin, forventes det ikke interaksjoner med dette antihistaminet. Det ble verken rapportert

farmakokinetiske eller farmakodynamiske interaksjoner i interaksjonsstudier, heller ikke med pseudoefedrin eller teofyllin (400 mg/dag).

Absorpsjonsgraden for cetirizin reduseres ikke ved samtidig inntak av mat, selv om absorpsjonshastigheten reduseres.

Hos sensitive pasienter kan samtidig bruk av alkohol eller andre CNS-dempende midler forårsake ytterligere nedsatt årvåkenhet og prestasjonsevne, selv om cetirizin ikke forsterker effekten av alkohol (ved blodkonsentrasjoner på 0,5 g/liter).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Prospektivt innsamlede data fra utfallet av graviditeter tyder ikke på et potensial for maternal eller føto-/embryotoksisitet for cetirizin som er høyere enn bakgrunnsfrekvensen.

Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter på svangerskapsforløp, embryo-/fosterutvikling, fødsel eller postnatal utvikling. Forsiktighet må utvises ved forskrivning til gravide kvinner.

Amming

Cetirizin skilles ut i morsmelk hos mennesker ved konsentrasjoner som representerer 25 % til 90 % av de som er målt i plasma, avhengig av prøvetidspunkt etter administrering. Forsiktighet bør derfor utvises ved forskrivning av cetirizin til kvinner som ammer.

Fertilitet

Det er begrenset mengde data vedrørende fertilitet hos mennesker, men det er ikke vist påvirkning av sikkerheten.

Dyrestudier har ikke vist påvirkning av sikkerheten med hensyn til human reproduksjon.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Objektive mål på evnen til å kjøre, søvnlatens og prestasjonsevne ved samleband har ikke vist noen klinisk relevante effekter ved den anbefalte dosen på 10 mg.

Pasienter som opplever søvnighet bør imidlertid avstå fra å kjøre, utføre potensielt farlige aktiviteter eller betjene maskiner. De bør ikke overskride anbefalt dose og bør ta hensyn til sin egen respons på legemidlet.

4.8 Bivirkninger

Kliniske studier

- *Sammendrag*

Kliniske studier har vist at cetirizin ved anbefalt dosering kun har mindre bivirkninger på CNS, inkludert somnolens, fatigue, svimmelhet og hodepine. I enkelte tilfeller er det rapportert paradoksall CNS-stimulering.

Selv om cetirizin er en selektiv antagonist på perifere H₁-reseptorer og er nesten uten antikolinerg aktivitet, er det rapportert enkelttilfeller av miksjonsproblemer, forstyrrelser av øyeakkommodasjon og munntørrehet.

Det er rapportert tilfeller av unormal leverfunksjon med forhøyede leverenzymmer fulgt av forhøyet bilirubin. Dette er som regel forbigående ved seponering av behandlingen med cetirizindihydroklorid.

- *Liste over bivirkninger*

Det har vært inkludert mer enn 3200 individer som har vært eksponert for cetirizin i dobbeltblindede, kontrollerte kliniske studier der cetirizin ble sammenlignet med placebo eller andre antihistaminer ved anbefalte doser (10 mg daglig for cetirizin), og der det finnes kvantifiserte sikkerhetsdata.

Fra disse sammenslåtte resultatene er følgende bivirkninger rapportert med en hyppighet på 1,0 % eller mer for cetirizin 10 mg i de placebokontrollerte studiene:

Bivirkning (WHO-ART)	Cetirizin 10 mg (n=3260)	Placebo (n=3061)
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</i> Fatigue	1,63 %	0,95 %
<i>Nevrologiske sykdommer</i> Svimmelhet Hodepine	1,10 % 7,42 %	0,98 % 8,07 %
<i>Gastrointestinale sykdommer</i> Abdominale smerter Munntørrehet Kvalme	0,98 % 2,09 % 1,07 %	1,08 % 0,82 % 1,14 %
<i>Psykiatriske lidelser</i> Somnolens	9,63 %	5,00 %
<i>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</i> Faryngitt	1,29 %	1,34 %

Selv om somnolens statistisk sett var hyppigere enn for placebo, var denne bivirkningen mild til moderat i de fleste tilfellene. I objektive tester er det, som i andre studier, vist at vanlige, daglige aktiviteter ikke påvirkes ved anbefalt daglig dose hos unge, friskefrivillige.

Pediatrisk populasjon

Følgende bivirkninger er vist med en hyppighet på 1 % eller mer hos barn i alderen 6 måneder til 12 år som var inkludert i placebokontrollerte kliniske studier:

Bivirkning (WHO-ART)	Cetirizin (n=1656)	Placebo (n=1294)
<i>Gastrointestinale sykdommer</i> Diaré	1,0 %	0,6 %
<i>Psykiatriske lidelser</i> Somnolens	1,8 %	1,4 %
<i>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</i> Rinitt	1,4 %	1,1 %
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</i> Fatigue	1,0 %	0,3 %

Erfaring etter markedsføring

I tillegg til bivirkningene som er rapportert i kliniske studier og som er angitt ovenfor, er følgende bivirkninger rapportert etter markedsføring.

Bivirkninger er beskrevet i henhold til MedDRA organklasser og av estimerte frekvenser basert på erfaring etter markedsføring.

Frekvensklassifiseringen av bivirkningene er følgende:

- Svært vanlige ($\geq 1/10$),
- Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$),
- Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$),
- Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$),
- Svært sjeldne: ($< 1/10\ 000$),
- Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)

Sykdommer i blod og lymfatiske organer:

Svært sjeldne: trombocytopeni

Forstyrrelser i immunsystemet:

Sjeldne: overfølsomhet

Svært sjeldne: anafylaktisk sjokk

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer:

Ikke kjent: økt appetitt

Psykiatriske lidelser:

Mindre vanlige: agitasjon

Sjeldne: aggresjon, forvirring, depresjon, hallusinasjoner, insomni

Svært sjeldne: nervøse trekninger (tics)

Ikke kjent: selvmordstanker

Nevrologiske sykdommer:

Mindre vanlige: parestesi

Sjeldne: kramper

Svært sjeldne: dysgeusi, synkope, tremor, dystoni, dyskinesi

Ikke kjent: amnesi, svekket hukommelse

Øyesykdommer:

Svært sjeldne: akkommodasjonsforstyrrelser, tåkesyn, okulogyrasjon

Sykdommer i øre og labyrint:

Ikke kjent: vertigo

Hjertesykdommer:

Sjeldne: takykardi

Gastrointestinale sykdommer:

Mindre vanlige: diaré

Sykdommer i lever og galleveier:

Sjeldne: unormal leverfunksjon (økte transaminaser, økt alkalisk fosfatase, gamma-GT og bilirubin)

Hud- og underhudssykdommer:

Mindre vanlige: pruritus, utslett

Sjeldne: urtikaria

Svært sjeldne: angionevrotisk ødem, fast lokalisert legemiddelutslett

Sykdommer i nyre og urinveier:

Svært sjeldne: dysuri, enurese

Ikke kjent: urinretensjon

Generelle sykdommer og reaksjoner på administrasjonsstedet:

Mindre vanlige: asteni, sykdomsfølelse

Sjeldne: ødem

Undersøkelser:

Sjeldne: vektøkning

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å

melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Symptomer

Symptomene som er sett etter en overdose av cetirizin er hovedsakelig forbundet med CNS-effekter eller effekter som kan tyde på en antikolinerg effekt.

Bivirkninger som er rapportert etter inntak av minst 5 ganger anbefalt daglig dose er: forvirring, diaré, svimmelhet, fatigue, hodepine, sykdomsfølelse, mydriasis, pruritus, rastløshet, søvnighet, somnolens, stupor, takykardi, tremor og urinretensjon.

Behandling

Det er ikke noen kjent spesifikk motgift mot cetirizin.

Ved en eventuell overdosering bør symptomatisk eller støttende behandling gis. Mageskylling bør overveies hvis det er kort tid siden inntak.

Cetirizin fjernes ikke effektivt ved dialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antihistaminer til systemisk bruk, piperazinderivater, ATC-kode: R06A E07

Virkningsmekanisme

Cetirizin er en human metabolitt av hydroksyzin og en potent og selektiv antagonist på perifere H₁-reseptorer. Reseptorbindingsstudier *in vitro* har vist at cetirizin ikke har målbar affinitet for andre enn H₁-reseptorer.

Farmakodynamiske effekter

I tillegg til anti-H₁-effekten er det vist at cetirizin har antiallergiske effekter: Ved en dose på 10 mg én eller to ganger daglig hemmer cetirizin senfase-rekruttering av eosinofile i huden og konjunktiva hos atopiske personer som ble eksponert for allergenet.

Klinisk effekt og sikkerhet

Studier med friske, frivillige viser at cetirizin, ved doser på 5 og 10 mg, gir sterk hemming av hudblemmer og flammende områder induisert av svært høye konsentrasjoner av histamin som kommer inn i huden, men korrelasjonen med effekt er ikke klarlagt.

I en 6-ukers, placebokontrollert studie med 186 pasienter med allergisk rinitt og samtidig mild til moderat astma, forbedret cetirizin 10 mg én gang daglig rinittsymptomene og endret ikke lungefunksjonen. Denne studien viser at det er sikkert å administrere cetirizin til allergiske pasienter med mild til moderat astma.

I en placebokontrollert studie der cetirizin ble gitt med en høy daglig dose på 60 mg i sju dager forårsaket ikke cetirizin statistisk signifikant forlengelse av QT-intervallet.

Ved anbefalt dosering er det vist at cetirizin forbedrer livskvaliteten hos pasienter med helårlig og sesongbetont allergisk rinitt.

Pediatrisk populasjon

I en 35-dagers studie hos barn i alderen 5–12 år ble det ikke funnet noen toleranse overfor antihistamineffekten av cetirizin (hemming av hudblemmer og flammende områder). Når behandling

med cetirizin blir stoppet etter gjentatt administrering, gjenoppretter huden sin normale reaktivitet overfor histamin innen tre dager.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Maksimal plasmakonsentrasjon ved steady state er ca. 300 ng/ml og nås innen $1,0 \pm 0,5$ timer. Farmakokinetiske parametre, som maksimal plasmakonsentrasjon (C_{max}) og arealet under kurven (AUC), har en unimodal distribusjon.

Absorpsjonsgraden for cetirizin reduseres ikke ved samtidig inntak av mat, selv om absorpsjonshastigheten reduseres. Biotilgjengeligheten er den samme, enten cetirizin gis som oppløsning, kapsler eller tabletter.

Distribusjon

Tilsynelatende distribusjonsvolum er 0,50 liter/kg. Bindingsgraden av cetirizin til plasmaproteiner er $93 \pm 0,3$ %. Cetirizin påvirker ikke proteinbindingen av warfarin.

Biotransformasjon

Cetirizin gjennomgår ikke omfattende førstepassasjemetabolisme.

Eliminasjon

Terminal halveringstid er ca. 10 timer, og det er ikke sett akkumulering av cetirizin etter daglige doser på 10 mg i 10 dager.

Ca. to tredeler av dosen utskilles uendret i urinen.

Linearitet/ikke-linearitet

Cetirizin viser lineær kinetikk i området 5–60 mg.

Spesielle populasjoner

Eldre: Etter en enkel, peroral dose på 10 mg økte halveringstiden med ca. 50 % og clearance ble redusert med 40 % hos 16 eldre personer sammenlignet med yngre individer. Reduksjonen i cetirizinclearance hos de eldre frivillige så ut til å være forbundet med nedsatt nyrefunksjon.

Pediatrisk populasjon: Halveringstiden for cetirizin var ca. 6 timer hos barn i alderen 6–12 år og 5 timer hos barn 2–6 år. Hos spedbarn og småbarn i alderen 6–24 måneder er den redusert til 3,1 timer.

Nedsatt nyrefunksjon: Farmakokinetikken for legemidlet var den samme hos pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance over 40 ml/min) og friske frivillige. Pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon hadde tre ganger så lang halveringstid og en 70 % reduksjon i clearance sammenlignet med friske frivillige.

Pasienter på hemodialyse (kreatininclearance under 7 ml/min) som fikk en enkel, peroral dose av cetirizin på 10 mg hadde tre ganger så lang halveringstid og en 70 % reduksjon i clearance sammenlignet med personer med normal nyrefunksjon. Cetirizin ble ikke effektivt fjernet ved hemodialyse. Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2).

Nedsatt leverfunksjon: Pasienter med kronisk leversykdom (hepatocellulær, kolestatisk og biliær cirrhose) som fikk 10 eller 20 mg cetirizin som enkeltdose hadde en 50 % økning i halveringstid og en 40 % reduksjon i clearance sammenlignet med friske individer.

Dosejustering er bare nødvendig hos pasienter med nedsatt leverfunksjon dersom de samtidig også har nedsatt nyrefunksjon.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet, karsinogenitet eller reproduksjonstoksitet.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjernen:

- Cellulose, mikrokrySTALLinsk
- Pregelatinisert stivelse
- Krysskarmellosenatrium
- Silika, kolloidal vannfri
- Magnesiumstearat

Tablettdrasjeringen:

- Polydektrose
- Hypromellose
- Titandioksid (E 171)
- Makrogol

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

4 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Skal ikke oppbevares over 30 °C

6.5 Emballasje (type og innhold)

Aluminium/Aluminiumsblisterpakning

Esker med 7, 10, 14, 20, 30, 50 og 100 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Vitalbans Oy
Varastokatu 8
FI-13500 Hämeenlinna
FINLAND
Tel: +358 (3) 615600
Fax: +358 (3) 6183130

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

09-7018

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

09.11.2010/29.09.2015

10. OPPDATERINGSDATO

11.11.2020