

1. LEGEMIDLETS NAVN

Cetirizin ratiopharm 10 mg tabletter, filmdrasjerte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder cetirizin dihydroklorid 10 mg.
Hjelpestoffer med kjent effekt: Laktosemonohydrat (64 mg)

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert
Hvit, til offwhite filmdrasjert tablett, med delestrek på ene siden.

Tabletten kan deles i to like doser.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Cetirizin er indisert til voksne og barn fra 6 år og oppover:
- for å lindre nese- og øyesymptomer ved sesongbetenget og helårs allergisk rhinitt.
- for å lindre symptomer ved kronisk idiopatisk urtikaria.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Voksne

10 mg en gang daglig (1 tablett).

Spesielle populasjoner

Eldre

Data tyder ikke på at dosen behøver å reduseres hos eldre, forutsatt normal nyrefunksjon.

Nedsatt nyrefunksjon

Det er ingen data som dokumenterer effekt/sikkerhetsforholdet for pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Da cetirizin hovedsakelig utskilles via nyrene (se avsnitt 5.2), må doseringsintervallet individualiseres i henhold til nyrefunksjonen i de tilfeller hvor det ikke er alternativ behandling. Bruk tabellen nedenfor og juster dosen som indikert. For å bruke denne doseringstabellen trenger man å beregne pasientens kreatininclearance (CL_{cr}) i ml/minutt. CL_{cr} (ml/minutt) kan beregnes fra serumkreatinin (mg/dl) målinger ved hjelp av følgende formel:

$$CL_{cr} = \frac{[140 - \text{alder (år)}] \times \text{vekt (kg)}}{72 \times \text{serum kreatinin (mg/dl)}} \quad (\times 0.85 \text{ for kvinner})$$

Dosejusteringer for voksne personer med nedsatt nyrefunksjon

Gruppe	Kreatininclearance (ml/minutt)	Dose og doseringshyppighet
Normal	≥80	10 mg en gang daglig
Mild	50 – 79	10 mg en gang daglig
Moderat	30 – 49	5 mg en gang daglig
Alvorlig	<30	5 mg hver annen dag
Terminal nyresykdom – Dialysepasienter	<10	Kontraindisert

Nedsatt leverfunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter som kun har nedsatt leverfunksjon. Hos pasienter med nedsatt leverfunksjon og nedsatt nyrefunksjon anbefales dosejustering (se «Nedsatt nyrefunksjon» ovenfor).

Pediatrik populasjon

Barn under 6 år

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 eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1, overfor hydroksyzin eller overfor noen piperazinderivater.
- Pasienter med alvorlig nyresvikt med kreatininclearance mindre enn 10 ml/minutt.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Ved terapeutiske doser er det ikke vist noen kliniske signifikante interaksjoner med alkohol (med en alkoholkonsentrasjon i blodet på 0,5 g/l). Allikevel, anbefales det å utvise forsiktighet dersom alkohol inntas samtidig.

Cetirizin kan øke risikoen for urinretensjon, og forsiktighet bør derfor utvises hos pasienter med faktorer som predisponerer for urinretensjon (f.eks. ryggmargslesjon, prostatahyperplasi)

Det anbefales å utvise forsiktighet overfor pasienter med epilepsi og pasienter med risiko for kramper.

Respons i allergitester på hud hemmes av antihistaminer, og en utvaskingsperiode (på 3 dager) er nødvendig før slik testing utføres.

Pruritus og/eller urtikaria kan oppstå ved seponering av cetirizin, selv om disse symptomene ikke var til stede før oppstart av behandlingen. I enkelte tilfeller kan symptomene være sterke, og det kan være nødvendig å gjenoppta behandlingen. Symptomene bør gå over når behandlingen gjenopptas.

Pediatrik populasjon

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

Hjelpestoffer

Laktosemonohydrat

Pasienter med sjeldne, arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon skal ikke ta dette legemidlet.

Natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per dose, og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

På grunn av cetirizins farmakokinetiske, farmakodynamiske og toleranseprofil er det ikke forventet noen interaksjoner med dette antihistaminet. Interaksjonsstudier med pseudoefedrin eller teofyllin (400 mg/daglig) viste ingen farmakodynamiske eller signifikante farmakokinetiske interaksjoner.

Absorpsjonsgraden av cetirizin blir ikke redusert ved matinntak, men absorpsjonshastigheten blir nedsatt.

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 som er høyere enn bakgrunnsfrekvensen. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter på svangerskapsforløp, embryo/fosterutvikling, fødsel eller postnatal utvikling.

Forsiktighet bør utvises ved forskrivning til gravide kvinner.

Amming

Cetirizin går over i morsmelk. En risiko for bivirkninger for spedbarn som ammes kan ikke utelukkes. Cetirizin skilles ut i morsmelk hos mennesker i konsentrasjoner som tilsvarer 25-90 % av de som måles i plasma, avhengig av prøvetidspunkt etter administrering. Forsiktighet bør derfor utvises ved forskrivning av cetirizin til ammende kvinner.

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 målinger av evnen til å kjøre, søvnpåvirkning og monteringsevne har ikke vist noen kliniske relevante effekter ved den anbefalte dosen på 10 mg.

Pasienter som opplever søvnighet bør imidlertid avstå fra å kjøre, ta del i potensielle risikable aktiviteter eller betjene maskiner. De bør ikke overskride den anbefalte doseringen og bør ta i betraktning deres respons på legemidlet.

4.8 Bivirkninger

Kliniske studier

Sammendrag

Kliniske studier har vist at cetirizin, i den anbefalte doseringen, har liten grad av bivirkninger på CNS, inkludert somnolens, utmattelse, svimmelhet og hodepine. I noen tilfeller har paradoksikal CNS stimulering blitt rapportert.

Selv om cetirizin er en selektiv antagonist på perifere H₁-reseptorer og er relativt fri for antikolinerg aktivitet, har det blitt rapportert isolerte tilfeller av problemer med vannlating, akkomodasjonsforstyrrelser og munntørrehet

Eksempler på unormal leverfunksjon med forhøyede leverenzymverdier ledsaget av forhøyede bilirubinverdier har blitt rapportert. For det meste går dette tilbake ved seponering av behandlingen med cetirizindihydroklorid.

Liste over bivirkninger

Dobbel-blinde kontrollerte kliniske studier hvor cetirizin ble sammenliknet med placebo eller andre antihistaminer ved den anbefalte doseringen (10 mg daglig for cetirizin), hvor kvantitative sikkerhetsdata er tilgjengelige inkluderte mer enn 3200 personer eksponert for cetirizin. Fra dette materialet ble følgende bivirkninger rapportert med en forekomst på 1,0 % eller høyere for cetirizin 10 mg i the placebokontrollerte studier:

Bivirkninger (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 forekomsten av somnolens var statistisk mer vanlig for cetirizin- enn for placebogruppen, var somnolens i de fleste tilfellene av mild til moderat grad. Objektive tester i andre studier med friske unge frivillige har vist at daglige aktiviteter ikke påvirkes ved den anbefalte daglige dosen.

Pediatrik populasjon

Bivirkninger med en forekomst på 1 % eller høyere hos barn fra 6 måneder til 12 år, inkludert i placebo-kontrollerte studier er:

Bivirkninger (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> Rhinit	1,4 %	1,1 %
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</i> Utmattelse	1,0 %	0,3 %

Erfaring etter markedsføring

I tillegg til bivirkningene rapportert under kliniske utprøvinger og som er listet over, har det blitt rapportert følgende bivirkninger etter markedsføring.

Bivirkninger er beskrevet iht. MedDRAs organklassesystem og ved estimering av frekvenser basert på erfaring etter markedsføring.

Frekvenser er definert som følger:

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, hallusinasjon, insomni

Svært sjeldne: ufrivillige bevegelser

Ikke kjent: selvmordstanker, mareritt

Nevrologiske sykdommer

Mindre vanlige: parestesi

Sjeldne: kramper

Svært sjeldne: nedsatt smakssans, synkope, skjelving, dystoni, dyskinesi

Ikke kjent: amnesi, nedsatt 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 (forhøyede transaminaser, alkalisk fosfatase, γ -GT og bilirubin)

Ikke kjent: hepatitt

Hud- og underhudssykdommer

Mindre vanlige: pruritus, utslett

Sjeldne: urticaria

Svært sjeldne: angionevrotisk ødem, legemiddelutslett

Ikke kjent: akutt generalisert eksantematøs pustulose

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett

Ikke kjent: artralgi

Sykdommer i nyre og urinveier

Svært sjeldne: dysuri, enurese

Ikke kjent: urinretensjon

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Mindre vanlige: asteni, utilpasshet

Sjeldne: ødem

Undersøkelser

Sjeldne: vektøkning

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Pruritus (intens kløe) og/eller urtikaria er rapportert etter seponering av cetirizin.

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

Observerte symptomer etter en overdose av cetirizin er hovedsakelig forbundet med CNS –effekter eller med effekter som kan antyde en antikolinerg effekt.

Rapporterte bivirkninger etter et inntak av minst 5 ganger den anbefalte daglige dosen er: forvirring, diaré, svimmelhet, utmattelse, hodepine, utilpasshet, mydriasis, pruritus, rastløshet, sedasjon, somnolens, stupor, takykardi, skjelving og urinretensjon.

Behandling

Det finnes intet kjent spesifikt antidot til cetirizin.

Dersom overdose oppstår anbefales symptomatisk eller støttende behandling. Mageskylling kan overveies hvis det er kort tid siden inntak av legemidlet.

Cetirizin fjernes ikke effektivt ved hemodialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

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

Virkningsmekanisme

Cetirizin, en human metabolitt av hydroksyzin, er en kraftig og selektiv antagonist av perifere H₁-reseptorer. Ved *in vitro* reseptorbindingsstudier har det ikke blitt vist noen målbare affiniteter for andre reseptorer enn H₁-reseptorer.

Farmakodynamiske effekter

I tillegg til H₁-effekter har cetirizin vist å ha antiallergisk aktivitet: ved en dose på 10 mg en eller to ganger daglig, hemmes den siste fasen i rekrutteringen av eosinofile, i huden og konjunktiva hos atopiske individer utsatt for allergen.

Klinisk effekt og sikkerhet

Studier med friske frivillige viste at cetirizin, i doser på 5 og 10 mg, var en sterk hemmer av "wheal and flare" reaksjoner induisert ved svært høye konsentrasjoner av histamin på huden, men korrelasjon til effekt er ikke etablert.

I en 6-ukers placebo-kontrollert studie med 186 pasienter med allergisk rhinitt og samtidig mild til moderat astma, bedret cetirizin 10 mg en gang daglig rhinitt symptomene og endret ikke lungefunksjonen. Denne studien understøtter sikkerheten ved administrering av cetirizin til allergiske pasienter med mild til moderate astma.

I en placebo-kontrollert studie hvor cetirizin ble gitt i høy daglig dose på 60 mg i 7 dager ble det ikke observert statistisk signifikant forlengelse av QT intervallet.

Ved anbefalt dosering har cetirizin vist bedring i livskvalitet for pasienter med helårs og sesongbetenget allergisk rhinitt.

Pediatrik populasjon

I en 35-dagers studie hos barn i alderen 5–12 år ble det ikke funnet noen toleranse overfor antihistamineffekten (hemming av histamininduserte 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 oppnås innen $1,0 \pm 0,5$ time. Farmakokinetiske parametere, som maksimal plasmakonsentrasjon (C_{max}) og arealet under kurven (AUC), har en unimodal distribusjon.

Absorpsjonsgraden av cetirizin er ikke redusert ved matinntak, selv om absorpsjonshastigheten blir redusert. Graden av biotilgjengelighet er tilsvarende enten cetirizin blir gitt som løsning, kapsler eller tablett.

Distribusjon

Det tilsynelatende distribusjonsvolum er 0,50 l/kg. Plasmaproteinbindingen av cetirizin er $93 \pm 0,3$ %. Cetirizin endrer ikke proteinbindingen til warfarin.

Biotransformasjon

Cetirizin undergår ikke omfattende første passasje metabolismering.

Eliminasjon

Terminal halveringstid er ca. 10 timer, og det er ikke sett akkumulering av cetirizin etter daglige doser på 10 mg i 10 dager. Omtrent 2/3 av dosen blir utskilt uforandret i urinen.

Linearitet/ikke-linearitet

Cetirizin har lineær kinetikk i doseområdet 5 til 60 mg.

Spesielle populasjoner

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 3 ganger høyere halveringstid og 70 % reduksjon i clearance sammenliknet med friske frivillige. Pasienter på hemodialyse (kreatininclearance mindre enn 7 ml/minutt) som fikk en enkel oral dose på 10 mg av cetirizin fikk 3 ganger høyere halveringstid og 70 % reduksjon i clearance sammenliknet med normale.

Cetirizin ble ikke effektivt fjernet ved hemodialyse. Dosejustering er nødvendig for pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se avsnitt 4.2).

Nedsatt leverfunksjon

Pasienter med kroniske leversykdommer (hepatocellulær, kolestatisk og gallecirrhose) som fikk 10 eller 20 mg cetirizin som en enkel dose hadde en økning på 50 % for halveringstiden samtidig med en reduksjon på 40 % i clearance sammenliknet med friske frivillige.

Dosejustering er kun nødvendig for pasienter med nedsatt leverfunksjon dersom det samtidig er nedsatt nyrefunksjon.

Eldre

Etter en enkel, peroral dose på 10 mg økte halveringstiden med ca. 50 % og clearance ble redusert med 40 % hos 16 eldre personer sammenliknet 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 små barn i alderen 6–24 måneder er den redusert til 3,1 timer.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data viste ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet, karsinogent potensiale eller reproduksjonstoksisitet.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Tablettkjerne:

Laktosemonohydrat

Mikrokrystallinsk cellulose

Krysskarmellosenatrium

Kolloidal vannfri silika

Magnesiumstearat

Tablettdrasjering:
Titandioksid (E 171)
Hypromellose (E 464)
Makrogol 400

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Ingen spesielle forholdsregler vedrørende oppbevaringen.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Blisterpakning, PVC/PVDC varmeforseglet til aluminium.
Pakningsstørrelser: 2, 7, 10, 14, 20, 20x1, 30, 50, 90, 100, eller 100x1 filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

ratiopharm GmbH
D-89070 Ulm
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

01-12428

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

2002-05-30

10. OPPDATERINGSDATO

03.02.2021