

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Cetirizine Sandoz 10 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 10 mg cetirizinedihydrochloride.

Hulpstof(fen) met bekend effect

Elke filmomhulde tablet bevat 77,7 mg lactose (als monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tabletten

Wit, langwerpige, inkeping aan een kant.
De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1. Therapeutische indicaties

Cetirizine Sandoz is geïndiceerd bij volwassenen en kinderen van 6 jaar en ouder:

- ter verlichting van neusklachten en oogklachten bij seizoengebonden en niet-seizoengebonden allergische rhinitis
- ter verlichting van de symptomen van chronische idiopatische urticaria

4.2. Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder
éénmaal daags 10 mg (1 tablet).

Pediatrische patiënten

De tabletformulering mag niet worden gebruikt voor kinderen jonger dan 6 jaar omdat deze formulering de nodige dosisaanpassingen niet toelaat.

Kinderen van 6 tot 12 jaar:
tweemaal daags 5 mg (tweemaal daags een halve tablet).

Oudere patiënten

Gegevens wijzen er niet op dat bij oudere patiënten met een normale nierfunctie de dosis moet worden aangepast.

Nierfunctiestoornis

Er zijn geen gegevens over de verhouding tussen de werkzaamheid en de veiligheid bij patiënten met nierinsufficiëntie. Aangezien cetirizine hoofdzakelijk door de nieren wordt uitgescheiden (zie rubriek 5.2), moeten de doseringsintervallen individueel worden aangepast in overeenstemming met de nierfunctie, ingeval dat geen alternatieve behandeling kan worden toegepast. De doseringsintervallen worden individueel aangepast overeenkomstig de nierfunctie. Voor het aanpassen van de dosis wordt verwezen naar onderstaande tabel. Om van deze tabel gebruik te maken is een berekening noodzakelijk van de creatinineklaring (CL_{cr}) van de patiënt in ml/min. De CL_{cr} (ml/min) kan berekend worden uitgaande van de serum creatinine bepaling (mg/dl) door middel van de volgende formule:

$$CL_{cr} = \frac{[140 - \text{leeftijd (jaren)}] \times \text{gewicht (kg)}}{72 \times \text{serum creatinine (mg / dl)}} \quad (\times 0.85 \text{ voor vrouwen})$$

Dosisaanpassing bij volwassen patiënten met een nierfunctiestoornis:

Groep:	Creatinineklaring (ml/min):	Dosering en frequentie:
Normaal	≥80	10 mg éénmaal per dag
Licht	50 – 79	10 mg éénmaal per dag
Matig-ernstig	30 – 49	5 mg éénmaal per dag
Ernstig	< 30	5 mg éénmaal per 2 dagen
Terminale nierinsufficiëntie, dialysepatiënten	< 10	gecontra-indiceerd

Kinderen met een nierfunctiestoornis: op individuele basis dient de dosis te worden aangepast, waarbij rekening moet worden gehouden met de renale klaring, de leeftijd en het lichaamsgewicht van het kind.

Leverfunctiestoornis

Bij patiënten met uitsluitend een leverfunctiestoornis is geen aanpassing van de dosis nodig. Bij patiënten met een lever- en nierfunctiestoornis wordt een aanpassing van de dosis aanbevolen (zie Nierfunctiestoornis hierboven).

Wijze van toediening

De tabletten dienen te worden doorgeslikt met een hoeveelheid vloeistof.

4.3. Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof, hydroxyzine, piperazinederivaten of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis: creatinineklaring onder 10 ml/min.

4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bij therapeutische doseringen zijn geen klinisch significante interacties aangetoond met alcohol (bij een alcohol bloedspiegel van 0,5 g/l). Desalniettemin is voorzichtigheid geboden bij het gelijktijdig gebruik van alcohol.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met predisponerende factoren voor urineretentie (bijv. letsel aan de wervelkolom, prostaathyperplasie), omdat cetirizine het risico van urineretentie kan verhogen.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met epilepsie en bij patiënten met een risico op convulsies.

Respons op cutane allergietests wordt geremd door antihistaminica. Voor dergelijke tests worden uitgevoerd, is een wash-outperiode (van 3 dagen) vereist.

Pruritus en/of urticaria kunnen optreden na stopzetting van de behandeling met cetirizine, zelfs als deze symptomen niet aanwezig waren vóór de start van de behandeling. In sommige gevallen kunnen de symptomen ernstig zijn en moet de behandeling opnieuw gestart worden. De symptomen zouden moeten verdwijnen wanneer de behandeling opnieuw gestart is.

Pediatrische patiënten

Het gebruik van de filmomhulde tablet wordt niet aanbevolen bij kinderen jonger dan 6 jaar, omdat met deze tablet een aangepaste dosering niet mogelijk is. Het is raadzaam een pediatrische formulering van cetirizine te gebruiken.

Hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat 77,7 mg lactose per tablet. Patiënten met zeldzame erfelijke problemen van galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie mogen dit geneesmiddel niet innemen.

4.5. Interactie met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Vanwege het farmacokinetische, farmacodynamische en tolerantie profiel van cetirizine zijn met dit antihistaminicum geen interacties te verwachten. In onderzoeken naar interacties met andere geneesmiddelen, voornamelijk uitgevoerd met pseudo-efedrine of theofylline (400 mg/dag), werd noch melding gemaakt van farmacodynamische noch van significante farmacokinetische interacties.

De mate van absorptie van cetirizine wordt niet verminderd door voedsel, alhoewel de snelheid van absorptie is afgenomen.

Bij gevoelige patiënten kan het gelijktijdig gebruik van alcohol of andere onderdrukkers van het centrale zenuwstelsel leiden tot een bijkomende vermindering van de alertheid en het functioneren, hoewel cetirizine het effect van alcohol niet versterkt (0,5 g/l bloedwaarden).

4.6. Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Voor cetirizine prospectief verzamelde gegevens over zwangerschapsuitkomsten suggereren geen potentiële toxiciteit voor de moeder, foetus of het embryo boven de achtergrondniveaus.

Dieronderzoek duidt niet op directe of indirecte schadelijke effecten met betrekking tot de zwangerschap, embryonale/foetale ontwikkeling, bevalling of postnatale ontwikkeling. Bij het voorschrijven aan zwangere vrouwen dient voorzichtigheid in acht te worden genomen.

Borstvoeding

Cetirizine wordt uitgescheiden in humane moedermelk in concentraties die gelijk zijn aan 25% tot 90% keer de plasmaconcentraties, afhankelijk van de timing van de afname na toediening. Daarom is voorzichtigheid geboden bij het voorschrijven van cetirizine aan vrouwen die borstvoeding geven.

Vruchtbaarheid

Er is een beperkte hoeveelheid gegevens beschikbaar over de vruchtbaarheid bij de mens, maar er is geen veiligheidsprobleem geïdentificeerd.

De resultaten van dieronderzoek duiden niet op een veiligheidsprobleem voor de voortplanting bij de mens.

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

Uit objectieve bepalingen van de rijvaardigheid, de slaaplatentie en de uitvoering van lopende band werkzaamheden is niet gebleken dat, bij de aanbevolen dosis van 10 mg, sprake is van klinisch relevante effecten.

Patiënten die last hebben van slaperigheid dienen echter niet te rijden, mogelijk gevaarlijke activiteiten te ondernemen of machines te bedienen. Ze dienen de aanbevolen dosis niet te overschrijden en dienen rekening te houden met hun reactie op het gebruik van dit geneesmiddel.

4.8. Bijwerkingen

Klinische studies

Overzicht

Uit klinische onderzoeken is gebleken dat cetirizine in de aanbevolen dosis lichte bijwerkingen heeft op het centrale zenuwstelsel, waaronder slaperigheid, vermoeidheid, duizeligheid en hoofdpijn. In sommige gevallen is melding gemaakt van paradoxale stimulatie van het centrale zenuwstelsel.

Alhoewel cetirizine een selectieve perifere H1-receptor antagonist is en relatief vrij van anticholinerge activiteit, werd incidenteel melding gemaakt van moeilijkheden bij het urineren, visusstoornissen en droge mond.

Gevalen van een verminderde leverfunctie met verhoogde leverenzymen en vergezeld van een verhoogd bilirubine zijn gerapporteerd. Meestal verdwijnt dit vanzelf bij het staken van de behandeling met cetirizine dihydrochloride.

Lijst van bijwerkingen

Dubbelblinde, gecontroleerde klinische onderzoeken, waarin cetirizine, in de aanbevolen dosis (éénmaal daags 10 mg cetirizine), werd vergeleken met placebo of andere antihistaminica en waarvan de gekwantificeerde veiligheidsgegevens beschikbaar zijn, omvatten meer dan 3.200 proefpersonen, die werden blootgesteld aan cetirizine.

Uit het geheel aan gegevens werden onder cetirizine 10 mg in placebogecontroleerde onderzoeken de volgende bijwerkingen gemeld met een frequentie van 1% of meer:

Bijwerkingen (WHO-ART)	Cetirizine 10 mg (n= 3260)	Placebo (n = 3061)
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen: vermoeidheid	1,63 %	0,95 %
Zenuwstelselaandoeningen: duizeligheid	1,10 %	0,98 %
hoofdpijn	7,42 %	8,07 %
Maagdarmsstelselaandoeningen: buikpijn	0,98 %	1,08 %
droge mond	2,09 %	0,82 %
misselijkheid	1,07 %	1,14 %
Psychiatrische stoornissen: slaperigheid	9,63 %	5,0 %
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen: faryngitis	1,29 %	1,34 %

Alhoewel statistisch vaker voorkomend dan bij placebo was in het merendeel van de gevallen slaperigheid licht tot matig van aard. Zoals is gebleken uit andere onderzoeken hebben objectieve testen aangetoond dat, in de aanbevolen dagelijkse dosering bij gezonde jonge vrijwilligers, de gebruikelijke dagelijkse activiteiten niet werden beïnvloed.

Pediatrische patiënten

In placebogecontroleerde klinische onderzoeken bij kinderen in de leeftijd van 6 maanden tot 12 jaar werden de volgende bijwerkingen gemeld met een frequentie van 1% of meer:

Bijwerkingen (WHO-ART)	Cetirizine (n=1656)	Placebo (n =1294)
Maagdarmsstelselaandoeningen: diarree	1,0 %	0,6 %
Psychiatrische stoornissen: slaperigheid	1,8 %	1,4 %
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen: rhinitis	1,4 %	1,1 %
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen: vermoeidheid	1,0 %	0,3 %

Post-marketing ervaring

Naast de hierboven genoemde bijwerkingen en de bijwerkingen die werden gemeld tijdens klinische onderzoeken werd melding gemaakt van de volgende bijwerkingen.

Bijwerkingen worden beschreven volgens de MedDRA-systeem-/orgaanklasse en volgens de geraamde frequentie gebaseerd op de postmarketingervaring.

De frequenties worden als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$); zeer zelden ($<$

1/10.000), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Zeer zelden: trombocytopenie

Immuunsysteemaandoeningen

Zelden: hypersensitiviteit

Zeer zelden: anafylactische shock

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Niet bekend: gestimuleerde eetlust

Psychische stoornissen

Soms: agitatie

Zelden: agressie, verwardheid, depressie, hallucinatie, slapeloosheid

Zeer zelden: tics

Niet bekend: zelfmoordgedachte, nachtmerrie

Zenuwstelselaandoeningen

Soms: paresthesie

Zelden: convulsies

Zeer zelden: dysgeusie, syncope, tremor, dystonie, dyskinesie

Niet bekend: amnesie, geheugenstoornissen

Oogaandoeningen

Zeer zelden: accommodatiestoornissen, wazig zicht, oculogyretisch effect

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen

Niet bekend: vertigo

Hartaandoeningen

Zelden: tachycardie

Maag-darmstelselaandoeningen

Soms: diarree

Lever- en galaandoeningen

Zelden: verminderde leverfunctie (stijging transaminases, alkaline fosfatase, γ -GT en bilirubine)

Niet bekend: hepatitis

Huid- en onderhuidaandoeningen

Soms: rash, pruritus

Zelden: urticaria

Zeer zelden: angioneurotisch oedeem, dermatitis medicamentosa

Niet bekend: acute generaliseerde exanthemateuze pustulose

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Niet bekend: artralgie

Nier- en urinewegaandoeningen

Zeer zelden: dysurie, enuresis
Niet bekend: urineretentie

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Soms: asthenie, malaise
Zelden: oedeem

Onderzoeken

Zelden: gewichtstoename

Beschrijving van selectieve bijwerkingen

Na stopzetting van de behandeling met cetirizine werden pruritus (intense jeuk) en/of urticaria 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 worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via

Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten

Afdeling Vigilantie

EUROSTATION II

Victor Hortaplein, 40/ 40

B-1060 Brussel

Website: www.fagg.be

e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be

4.9. Overdosering

Symptomen.

Verschijnselen die na een overdosering met cetirizine werden waargenomen kunnen voornamelijk in verband worden gebracht met effecten op het centrale zenuwstelsel of met anticholinerge effecten.

Bijwerkingen waarvan melding is gemaakt na inname van minimaal vijf keer de aanbevolen dagelijkse dosis zijn: verwardheid, diarree, duizeligheid, vermoeidheid, hoofdpijn, malaise, mydriasis, pruritus, rusteloosheid, sedatie, slaperigheid, stupor, tachycardie, tremor en urine retentie.

Behandeling.

Er bestaat geen specifiek antidotum voor cetirizine.

In geval van overdosering wordt een symptomatische of ondersteunende behandeling aanbevolen. Kort na inname van het geneesmiddel kan maagspoelen worden overwogen.

Cetirizine wordt niet effectief verwijderd door dialyse.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1. Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: antihistamine voor systemisch gebruik, piperazine derivaten, ATC code: R06A E07.

Werkingsmechanisme

Cetirizine, een humane metaboliet van hydroxyzine, is een krachtige en selectieve antagonist van de perifere H1-receptoren. Uit *in-vitro* receptor bindingsonderzoeken is niet gebleken dat er een meetbare affiniteit is voor andere receptoren dan H1-receptoren.

Farmacodynamische effecten

Aangetoond is dat cetirizine, naast een antihistaminerge werking, ook anti-allergische eigenschappen bezit. In atopische proefpersonen die een allergeen provocatie ondergingen, werd bij een dosering van één- tot tweemaal daags 10 mg, de late fase van het aantrekken van eosinofielen in de huid en de conjunctiva geremd.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Onderzoeken bij gezonde vrijwilligers hebben aangetoond dat cetirizine, bij doseringen van 5 en 10 mg, in sterke mate de wheal en flare reacties, geïnduceerd door zeer hoge histamineconcentraties in de huid, remt, maar de correlatie met effectiviteit is niet vastgesteld.

In een zes weken durend placebogecontroleerd onderzoek met 186 patiënten met allergische rhinitis en licht tot matig astma, verbeterde éénmaal daags 10 mg cetirizine de rhinitis verschijnselen en de longfunctie veranderde niet. Dit onderzoek ondersteunt de veiligheid van de toediening van cetirizine aan allergische patiënten met licht tot matig astma.

In een placebogecontroleerd onderzoek is gebleken dat cetirizine, bij een hoge dagelijkse dosis van 60 mg gedurende zeven dagen, geen statistisch significante verlenging van de QT-interval veroorzaakte.

Aangetoond is dat cetirizine, in de aanbevolen dosis, de kwaliteit van leven van patiënten met seizoengebonden en niet-seizoengebonden allergische rhinitis verbetert.

Pediatrische patiënten

In een 35 dagen durend onderzoek bij kinderen in de leeftijd van 5 tot 12 jaar werd geen tolerantie voor het antihistaminerge effect van cetirizine (onderdrukking van wheal en flare) gevonden. Wanneer na herhaalde toediening een behandeling met cetirizine wordt gestopt, herstelt de huid binnen 3 dagen de normale reactiviteit voor histamine.

5.2. Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

De steady-state piekplasmaconcentratie bedraagt ongeveer 300 ng/ml en wordt binnen $1 \pm 0,5$ uur bereikt.

Bij humane vrijwilligers is de verdeling van de farmacokinetische parameters, zoals piekplasmaconcentratie (C_{max}) en de oppervlakte onder de curve (AUC), unimodaal.

Voedselinname vermindert de mate van absorptie van cetirizine niet, maar de absorptiesnelheid is afgenomen. Wanneer cetirizine wordt gegeven in een oplossing, als capsules of tabletten is de mate van biologische beschikbaarheid gelijk.

Distributie

Het schijnbare distributievolume bedraagt 0,5 l/kg.

Cetirizine wordt voor $93 \pm 0,3$ % gebonden aan plasma eiwitten. Cetirizine beïnvloedt de eiwitbinding van warfarine niet.

Biotransformatie

Cetirizine ondergaat geen uitgebreid first-pass metabolisme.

Eliminatie

De terminale halfwaardetijd bedraagt ongeveer 10 uur en er werd voor cetirizine geen accumulatie waargenomen na dagelijkse doses van 10 mg gedurende 10 dagen. Ongeveer tweederde van de dosis wordt onveranderd in de urine uitgescheiden.

Lineariteit/non-lineariteit

Bij doseringen variërend van 5 tot 60 mg vertoont cetirizine een lineaire kinetiek.

Speciale populaties.

Ouderen

Vergeleken met normale proefpersonen was in 16 oudere proefpersonen, na een éénmalige orale dosis van 10 mg, de halfwaardetijd met ongeveer 50% gestegen en de klaring met 40% gedaald. Bij deze oudere vrijwilligers lijkt de daling van de klaring van cetirizine verband te houden met een verminderde nierfunctie.

Pediatrische patiënten

Bij kinderen van 6 tot 12 jaar bedraagt de halfwaardetijd van cetirizine ongeveer 6 uur en bij kinderen van 2 tot 6 jaar 5 uur. Bij zuigelingen en peuters van 6 tot 24 maanden is de halfwaardetijd afgenomen tot 3,1 uur.

Verminderde nierfunctie

Vergeleken met normale vrijwilligers was de farmacokinetiek bij patiënten met een lichte nierfunctiestoornis (creatinineklaring meer dan 40 ml/min) gelijk. Vergeleken met normale vrijwilligers was bij patiënten met een matig-ernstige nierfunctiestoornis sprake van een drievoudige stijging van de halfwaardetijd en een daling in de klaring met 70%.

Vergeleken met normale patiënten was bij patiënten die hemodialyse (creatinineklaring onder 7 ml/min) ondergingen en die een éénmalige orale dosis van 10 mg kregen toegediend, sprake van een drievoudige stijging van de halfwaardetijd en een daling in de klaring met 70%. Cetirizine wordt niet effectief verwijderd door hemodialyse. Bij patiënten met een matig-ernstige tot ernstige nierfunctiestoornis is aanpassing van de dosis noodzakelijk (zie rubriek 4.2).

Verminderde leverfunctie

Vergeleken met gezonde vrijwilligers was bij patiënten met chronische leveraandoeningen (hepatische, cholestatische en biliaire cirrose), die een éénmalige dosis van 10 of 20 mg cetirizine kregen toegediend, sprake van een stijging van de halfwaardetijd met 50% en een daling van de klaring met 40%. Aanpassing van de dosis is alleen noodzakelijk bij patiënten met zowel een leverfunctiestoornis als een nierfunctiestoornis.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens, afkomstig uit conventionele onderzoeken naar veiligheidsfarmacologie, toxiciteit na herhaalde toediening, genotoxiciteit, carcinogeniciteit en toxiciteit bij de voortplanting duiden niet op een speciaal risico voor de mens.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Kern van de tablet

Cellulose, microkristallijne
Lactosemonohydraat
Magnesiumstearaat
Watervrij colloïdaal siliciumdioxide

Filmomhulling

Hypromellose
Lactosemonohydraat
Macrogol 4000
Titaniumdioxide (E 171)

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 filmomhulde tabletten zijn verpakt in polyvinylchloride/aluminium blisterverpakkingen en zitten in een kartonnen doos.

Verpakkingsgrootten:

3, 7, 10, 20, 30, 50, 50x1, 100 filmomhulde tabletten

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere manipulaties

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

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

BE231165

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING
VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 21 januari 2002

Datum van laatste verlenging: 11 april 2007

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Goedkeuringsdatum: 02/2019