

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Cetirizine EG 10 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Een filmomhulde tablet bevat 10 mg cetirizinedihydrochloride.

Hulpstof met bekend effect: één filmomhulde tablet bevat 66,40 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Witte, ronde, filmomhulde tablet waarvan de ene zijde een breukstreep heeft en de andere zijde vlak is.

De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Cetirizine EG is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen en pediatrische patiënten 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 idiopathische urticaria

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder

Eenmaal daags 10 mg (1 tablet).

Ouderen

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

Matig ernstige tot ernstige nierfunctiestoornis

Bij patiënten met een nierfunctiestoornis zijn geen gegevens voorhanden voor het vaststellen van de ratio werkzaamheid/veiligheid. Omdat cetirizine voornamelijk via de nieren wordt uitgescheiden (zie rubriek 5.2) moeten in gevallen dat geen alternatieve behandeling kan worden toegepast, de doseringsintervallen individueel worden aangepast in overeenstemming met de nierfunctie. Voor het aanpassen van de dosis wordt verwezen naar onderstaande tabel. Om van deze tabel gebruik te maken

is een schatting noodzakelijk van de creatinineklaring (CL_{cr}) van de patiënt in ml/min. De CL_{cr} (ml/min) kan berekend worden uitgaande van de serumcreatininebepaling (mg/dl) door middel van de volgende formule:

$$CL_{cr} = \frac{[140 - \text{leeftijd(jaren)}] \times \text{gewicht (kg)} \times 0,85 \text{ voor vrouwen}}{72 \times \text{serum creatinine (mg/dl)}}$$

Dosisaanpassing bij volwassen patiënten met een nierfunctiestoornis:

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

Leverfunctiestoornis

Bij patiënten met uitsluitend een leverfunctiestoornis is geen aanpassing van de dosis nodig.

Lever- en nierfunctiestoornis

Aanpassing van de dosis wordt aanbevolen (zie hierboven: "Patiënten met een matig-ernstige tot ernstige nierfunctiestoornis").

Pediatrische patiënten

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

Bij pediatrische patiënten met een nierfunctiestoornis dient de dosis te worden aangepast op individuele basis, waarbij rekening moet worden gehouden met de renale klaring, de leeftijd en het lichaamsgewicht van de patiënt.

Wijze van toediening

De tabletten dienen met een glas vloeistof te worden ingeslikt.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof, voor hydroxyzine of voor 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). Toch is voorzichtigheid geboden bij het gelijktijdig gebruik van alcohol.

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten die aanlegfactoren hebben voor urineretentie (bijv. laesie ter hoogte van het ruggenmerg, prostaathyperplasie) aangezien cetirizine het risico op urineretentie kan verhogen.

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

Huidallergietests worden gehinderd door antihistaminica en daarom is een wash-out-periode (van 3 dagen) vereist vooraleer de tests uit te voeren.

Pruritus en/of urticaria kunnen optreden na stopzetting van de behandeling met cetirizine, zelfs als deze symptomen niet aanwezig waren voor 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.

Pediatische patiënten

Het gebruik van de filmomhulde tablet wordt niet aanbevolen bij kinderen jonger dan 6 jaar, omdat met deze formulatie een juiste aangepaste dosering niet mogelijk is.

Cetirizine EG 10 mg bevat lactose

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie dienen cetirizine filmomhulde tabletten niet te gebruiken.

4.5 Interacties 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, hoewel de snelheid van absorptie is afgenomen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Van cetirizine zijn zeer beperkte klinische gegevens beschikbaar over blootstelling tijdens de zwangerschap. 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 bij de mens in de moedermelk uitgescheiden in concentraties van 25 % tot 90 % van de concentraties gemeten in het plasma, afhankelijk van het tijdstip van monsterafname na toediening. Daarom is voorzichtigheid geboden bij het voorschrijven van cetirizine aan vrouwen die borstvoeding geven.

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 van plan zijn te gaan rijden, mogelijk gevaarlijke activiteiten te gaan ondernemen of machines te gaan bedienen dienen de aanbevolen dosis niet te overschrijden en dienen rekening te houden met hun reactie op het gebruik van dit geneesmiddel.

Bij gevoelige patiënten kan het gelijktijdige gebruik van alcohol of andere onderdrukkers van het centrale zenuwstelsel leiden tot een verminderde alertheid en een verminderd functioneren.

4.8 Bijwerkingen

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

Hoewel 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.

Gevallen 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 cetirizinedihydrochloride.

Klinische onderzoeken

Dubbelblinde, gecontroleerde klinische onderzoeken, waarin cetirizine, in de aanbevolen dosering (eenmaal 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 (n = 3260)	Placebo (n = 3061)
Lichaam als geheel – algemene aandoeningen: vermoeidheid	1,63 %	0,95 %
Zenuwstelselaandoeningen: Duizeligheid hoofdpijn	1,10 % 7,42 %	0,98 % 8,07 %
Maagdarmstelaandoeningen: Buikpijn droge mond misselijkheid	0,98 % 2,09 % 1,07 %	1,08 % 0,82 % 1,14 %
Psychische stoornissen: slaperigheid	9,63%	5,0 %
Ademhalingsstelselaandoeningen: faryngitis	1,29 %	1,34 %

Hoewel 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.

In placebogecontroleerde klinische of farmacoklinische 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 %
Psychische stoornissen: slaperigheid	1,8%	1,4 %
Ademhalingsstelselaandoeningen: rhinitis	1,4 %	1,1 %
Lichaam als geheel – algemene aandoeningen: vermoeidheid	1,0 %	0,3 %

Postmarketingervaring

Naast de bijwerkingen die werden gerapporteerd tijdens klinische studies en hierboven opgesomd, werden postmarketing geïsoleerde gevallen van de volgende bijwerkingen gerapporteerd.

De bijwerkingen worden beschreven volgens de MedDRA Systeem/orgaanklassen en per postmarketing geschatte 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).

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Zeer zelden: trombocytopenie

Immuunsysteemaandoeningen

Zelden: hypersensitiviteit

Zeer zelden: anafylactische shock

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Niet bekend: toegenomen eetlust

Psychische stoornissen

Soms: agitatie

Zelden: agressie, verwardheid, depressie, hallucinatie, slapeloosheid

Zeer zelden: tics

Niet bekend: suïcidale ideeën

Zenuwstelselaandoeningen

Soms: paresthesie

Zelden: convulsies, bewegingsstoornissen

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

Niet bekend: amnesie, geheugenstoornis

Oogaandoeningen

Zeer zelden: accommodatiestoornis, wazig zien, oculogyretisch effect

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen

Niet bekend: vertigo

Hartaandoeningen

Zelden: tachycardie

Maagdarmstelselaandoeningen

Soms: diarree

Lever- en galaandoeningen

Zelden: abnormale leverfunctie (stijging transaminasen, alkalinefosfatase, γ -GT en bilirubine)

Huid- en onderhuidaandoeningen

Soms: pruritus, uitslag

Zelden: urticaria

Zeer zelden: angioneurotisch oedeem, dermatitis medicamentosa

Nier- en urinewegaandoeningen

Zeer zelden: dysurie, enuresis

Niet bekend: urineretentie

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Soms: asthenie, malaise

Zelden: oedeem

Onderzoeken

Zelden: gewichtstoename

Omschrijving van bijzondere bijwerkingen

Na stopzetting van de behandeling met cetirizine werden pruritus (intense jeuk) en/of urticaria gemeld (zie rubriek 4.4).

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. Beroepsbeoefenaars in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via de website: www.fagg.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 urineretentie.

Behandeling

Er bestaat geen specifiek antidotum voor cetirizine.

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

Cetirizine wordt niet effectief verwijderd door dialyse.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: piperazinederivaten

ATC-code: R06A E07

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.

Aangetoond is dat cetirizine, naast een antihistaminerge werking, ook anti-allergische eigenschappen bezit. In atopische proefpersonen die een allergen 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.

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 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.

In een zes weken durend placebogecontroleerd onderzoek met 186 patiënten met allergische rhinitis en licht tot matig astma, verbeterde eenmaal 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 dosering, de kwaliteit van leven van patiënten met seizoengebonden en niet-seizoengebonden allergische rhinitis verbetert.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De steady-state piekplasmaconcentratie bedraagt ongeveer 300 ng/ml en wordt binnen $1 \pm 0,5$ uur bereikt. Na een dagelijkse dosis van 10 mg gedurende 10 dagen werd voor cetirizine geen accumulatie waargenomen. 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.

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.

Cetirizine ondergaat geen uitgebreid first-pass metabolisme. Ongeveer twee derde van de dosis wordt onveranderd in de urine uitgescheiden. De terminale halfwaardetijd bedraagt ongeveer 10 uur.

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.

Pediatische 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 eenmalige 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 duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel, reproductietoxiciteit.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:

Lactosemonohydraat,
microkristallijne cellulose,
watervrij colloïdaal siliciumdioxide,

magnesiumstearaat

Tabletomhulling:
Opadry Y-1-7000:
titaandioxide (E171)
hypromellose (464)
macrogol (400)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Blisterverpakking van PVC/PVDC/Aluminium.
7, 10, 14, 15, 20, 30, 40, 50 en 100 filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in alle landen in de handel gebracht.

De wettelijke categorie van elke verpakkingsgrootte wordt nationaal bepaald.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

EG (Eurogenerics) NV
Heizel Esplanade b22
1020 Brussel

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

BE232635

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 25/02/2002
Datum van verlenging van de vergunning: 08/09/2008

10. DATUM VAN GOEDKEURING/HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring van de tekst: 11/2018 / 12/2018