

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Cetirizine dihydrochloride Galpharm 10 mg, filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 10 mg cetirizine dihydrochloride.

Hulpstoffen: elke filmomhulde tablet bevat 53,50 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Cetirizine dihydrochloride Galpharm 10 mg tabletten zijn wit tot gebroken wit, filmomhulde, capsulevormige tabletten, met één zijde van de tablet effen en een breukstreep aan de andere kant. De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Bij volwassenen en kinderen van 6 jaar en ouder:

- Cetirizine dihydrochloride Galpharm 10 mg is geïndiceerd voor de verlichting van neusklachten en oogklachten bij seizoengebonden en niet-seizoengebonden allergische rhinitis
- Cetirizine dihydrochloride Galpharm 10 mg is geïndiceerd voor de verlichting van klachten bij chronische idiopathische urticaria

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Kinderen onder de 6 jaar: niet aanbevolen

Kinderen van 6 tot 12 jaar: tweemaal daags 5 mg (tweemaal daags ½ tablet).

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

De tabletten dienen te worden doorgeslikt met een hoeveelheid vloeistof.

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

Patiënten met een 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 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:

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

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

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.

Patiënten met een leverfunctiestoornis: bij patiënten met uitsluitend een leverfunctiestoornis is geen aanpassing van de dosis nodig.

Patiënten met een lever- en nierfunctiestoornis: aanpassing van de dosis wordt aanbevolen (zie boven: "Patiënten met een matig-ernstige tot ernstige nierfunctiestoornis").

Wijze van toediening:

Oraal gebruik.

4.3 Contra-indicaties

Bekende overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel, voor één van de bestanddelen in de formulering, voor hydroxyzine of voor andere piperazine afgeleiden.

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

Dit geneesmiddel bevat lactosemonohydraat. Patiënten met zeldzame erfelijke problemen als galactose-intolerantie, Lapp-lactase-deficiëntie of glucose-galactose-malabsorptie dienen cetirizine filmomhulde tabletten niet te gebruiken.

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 (bijvoorbeeld laesie ter hoogte van het ruggenmerg, prostaat hyperplasie) aangezien cetirizine het risico op urineretentie kan verhogen.

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

Antihistaminica remmen allergietesten op de huid en vóór uitvoering van deze testen is een wash-out periode van 3 dagen nodig.

Patiënten met zeldzame erfelijke problemen als galactose-intolerantie, Lapp-lactase-deficiëntie of glucose-galactose-malabsorptie dienen cetirizine filmomhulde tabletten niet te gebruiken.

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.

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, alhoewel 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

Afhankelijk van de tijd tussen toediening en monstertrekking wordt cetirizine uitgescheiden in moedermelk in concentraties van 25% tot 90% van de concentratie gemeten in het plasma. Daarom dient voorzichtigheid in acht te worden genomen bij het voorschrijven van cetirizine aan vrouwen die borstvoeding geven

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

Er zijn geen studies uitgevoerd aangaande de effecten op 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 daarvoor 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 lichte bijwerkingen heeft op het centrale zenuwstelsel, waaronder slaperigheid, vermoeidheid, duizeligheid en hoofdpijn. In sommige gevallen is melding gemaakt van paradoxe 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.

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 cetirizine dihydrochloride.

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 3200 proefpersonen, die werden blootgesteld aan cetirizine.

Uit het geheel aan gegevens werden voor 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)
Lichaam als geheel – algemene aandoeningen		
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 %
Psychische stoornissen:		
Slaperigheid	9,63 %	5,00 %
Ademhalingsstelselaandoeningen:		
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.

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 %
Psychische stoornissen:		
Slaperigheid	1,8 %	1,4 %
Ademhalingsstelselaandoeningen:		

Rhinitis	1,4 %	1,1 %
Lichaam als geheel – algemene aandoeningen: Vermoeidheid	1,0 %	0,3 %

Post-marketing ervaring

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

Bijwerkingen worden beschreven volgens het MedDRA Orgaan Klasse Systeem en door een geschatte frequentie gebaseerd op de ervaring in de periode na marktintroductie.

Frequenties worden als volgt omschreven: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); soms ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1000$); 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: zelfmoordgedachten

Zenuwstelselaandoeningen:

Soms: paresthesie

Zelden: convulsie

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

Niet bekend: amnesie, geheugenverslechtering

Oogaandoeningen:

Zeer zelden: accommodatie stoornissen, wazig zien, oculogyretisch effect

Oor en middenooraandoeningen

Niet bekend: Vertigo

Hartaandoeningen:

Zelden: tachycardie

Maagdarmstelselaandoeningen:

Soms: diarree

Lever- en galaandoeningen:

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

Huid- en onderhuidaandoeningen:

Soms: pruritus, rash
Zelden: urticaria
Zeer zelden: angioneurotisch oedeem, dermatitis medicamentosa

Nier- en urinewegaandoeningen:

Zeer zelden: dysurie, enuresis
Niet bekend: urine retentie

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:

Soms: asthenie, malaise
Zelden: oedeem

Onderzoeken:

Zelden: gewichtstoename

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 wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb (www.lareb.nl).

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 kan maagspoelen worden overwogen.

Cetirizine wordt niet effectief verwijderd door dialyse.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antihistaminica voor systemisch gebruik, piperazine derivaten, ATC-code: R06AE07

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 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.

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 doses 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 tweederde 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 eenmalige 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.

Kinderen, zuigelingen en peuters: 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.

Patiënten met een 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 eenmalige orale dosis van 10 mg cetirizine 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).

Patiënten met een 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, reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

- microkristallijne cellulose
- lactosemonohydraat
- watervrij colloïdaal silicium
- magnesiumstearaat

Coating

- Hypromellose (E464)
- Polydextrose
- Polyethyleenglycol
- titaandioxide (E171)
- gezuiverd water

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

Transparante PVC/PVDC/aluminium blisters in een kartonnen doos.

Verpakkingen met 7, 10, 14, 20, 21, 30, 50 en 100 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

Galpharm Healthcare Limited
Wrafton
Braunton
Devon
EX33 2DL
Verenigd Koninkrijk

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 108375

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

23 mei 2012

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.2, 4.4, 4.6 en 4.8: 22 januari 2016