

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Cetirizine diHCl Triangle Pharma 10 mg hooikoortstabletten, filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 10 mg cetirizinedihydrochloride.

Hulpstof(fen) met bekend effect:

Elke filmomhulde tablet bevat 64,08 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Wit tot witachtig, rond, omhulde tablet, met deelstreep aan één kant.

De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Cetirizine diHCl Triangle Pharma 10 mg hooikoortstabletten is geïndiceerd voor gebruik 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 symptomen van chronische idiopatische urticaria

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Kinderen van 6 tot 12 jaar

tweemaal daags 5 mg (tweemaal daags ½ tablet).

Volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder

éénmaal daags 10 mg (éénmaal daags 1 tablet).

Speciale patiëntengroepen

Oudere patiënten

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

Patiënten met een nierfunctiestoornis

Er zijn geen gegevens beschikbaar die de ratio werkzaamheid/veiligheid onderbouwen bij patiënten met een nierfunctiestoornis. 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 doseringstabel gebruik te kunnen maken is een schatting noodzakelijk van de creatinineklaring (CLcr) van de patiënt in ml/min. De CLcr (ml/min) kan geschat worden op basis van de serumcreatininewaarde (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	30 – 49	5 mg éénmaal per dag
Ernstig	< 30	5 mg éénmaal per 2 dagen
Terminale nierinsufficiëntie, dialysepatiënten	< 10	gecontra-indiceerd

Patiënten met een 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 rubriek “Patiënten met een nierfunctiestoornis” hierboven).

Pediatrische patiënten

De tablet mag niet gebruikt worden bij kinderen jonger dan 6 jaar, omdat deze vorm de nodige dosisaanpassingen niet toelaat.

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

Adolescenten vanaf 12 jaar: eenmaal daags 10 mg (1 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 te worden doorgeslikt met een glas vloeistof.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen), voor hydroxyzine of voor andere piperazine afgeleiden.

Patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis met een 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 (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.

Huidtesten worden geremd door antihistaminica, hierdoor is een uitwas periode (van 3 dagen) vereist voordat een huidtest uitgevoerd wordt.

Patiënten met zeldzame erfelijke problemen als galactose-intolerantie, Lapp-lactase-deficiëntie of

glucose-galactose-malabsorptie dienen cetirizine filmomhulde tabletten niet te gebruiken.

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. Wanneer de behandeling opnieuw gestart is, zouden de symptomen moeten verdwijnen.

Pediatrische patiënten

Het gebruik van de filmomhulde tablet wordt niet aanbevolen bij kinderen jonger dan 6 jaar, omdat met deze farmaceutische vorm een geschikte aanpassing van de dosering niet mogelijk is. Het wordt aanbevolen om een vorm van cetirizine te gebruiken die geschikt is voor kinderen.

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.

Bij gevoelige patiënten kan het gelijktijdige 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 (bloedspiegels van 0,5 g/l).

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 de moedermelk. Een risico op bijwerkingen bij met moedermelk gevoede pasgeborenen kan niet worden uitgesloten. Afhankelijk van de tijd tussen toediening en monstertrekking wordt cetirizine uitgescheiden in moedermelk in concentraties van 25% tot 90 % van de concentratie gemeten in plasma. Daarom dient voorzichtigheid in acht te worden genomen 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 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

Klinische onderzoeken

- Overzicht

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 paradoxale stimulatie van het centrale zenuwstelsel.

Alhoewel cetirizine een selectieve perifere H₁-receptor antagonist is en relatief vrij van anticholinerge activiteit, werden geïsoleerde gevallen gemeld van moeilijkheden bij het urineren, oogaccommodatiestoornissen en droge mond.

Gevalen van een verminderde leverfunctie met verhoogde leverenzymen in combinatie met een verhoogd bilirubinegehalte 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 dosering (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 hoofdpijn	1,10 % 7,42 %	0,98 % 8,07 %
Maagdarmsstelselaandoeningen: buikpijn droge mond misselijkheid	0,98 % 2,09 % 1,07 %	1,08 % 0,82 % 1,14 %
Psychiatrische stoornissen: slaperigheid	9,63 %	5,0 %
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen faryngitis	1,29 %	1,34 %

Hoewel slaperigheid statistisch vaker voorkwam bij cetirizine dan bij placebo, was deze bijwerking in het merendeel van de gevallen 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 %
Ademhalingsstelselaandoeningen: rhinitis	1,4 %	1,1 %
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen vermoeidheid	1.0 %	0,3 %

Post-marketingervaring

Naast de hierboven genoemde bijwerkingen die werden gemeld tijdens klinische onderzoeken werden de volgende bijwerkingen gemeld tijdens de post-marketingervaring.

De frequentie categorieën 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: overgevoeligheid

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, nachtmerrie

Zenuwstelselaandoeningen

soms: paresthesie

zelden: convulsie

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

niet bekend: amnesie, geheugenstoornis

Oogaandoeningen

zeer zelden: accommodatie stoornissen, wazig zien, oculogyretisch effect

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen:

niet bekend: vertigo

Hartaandoeningen

zelden: tachycardie

Maagdarmsstelselaandoeningen

soms: diarree

Lever- en galaandoeningen

zelden: afwijkende leverfunctie (verhoogde transaminasen, alkalische fosfatase, γ -GT en bilirubine)
niet bekend: hepatitis

Huid- en onderhuidaandoeningen

soms: pruritus, rash

zelden: urticaria

zeer zelden: angioneurotisch oedeem, fixed drug eruption

niet bekend: acuut gegeneraliseerd pustuleus exantheem

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

Omschrijving van bijzondere bijwerkingen

Na stopzetting van de behandeling met cetirizine werden pruritus (ernstige 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 wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website 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 afgeleiden, 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 allergie 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 een remmend effect heeft op de wheal en flare reacties, geïnduceerd door zeer hoge histamineconcentraties in de huid, maar de correlatie met effectiviteit is niet vastgesteld.

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

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

Er werd aangetoond dat cetirizine, in de aanbevolen dosering, de levenskwaliteit van patiënten met seizoensgebonden en niet-seizoensgebonden allergische rhinitis verbetert.

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

Voedselinname vermindert de mate van absorptie van cetirizine niet, maar de absorptiesnelheid neemt wel af. De mate van biologische beschikbaarheid is gelijkaardig wanneer cetirizine wordt gegeven in een oplossing, als capsules of tabletten.

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 twee derde 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: in 16 oudere proefpersonen was, 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.

Patiënten met een verminderde nierfunctie: vergeleken met gezonde vrijwilligers was de farmacokinetiek bij patiënten met een lichte nierfunctiestoornis (creatinineklaring meer dan 40 ml/min) gelijk. Vergeleken met gezonde 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 matige 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, cholostatische 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:

lactosemonohydraat
microkristallijne cellulose (E460)
natriumcroscarmellose (E468)
magnesiumstearaat (E470b)
watervrij colloïdaal siliciumdioxide (E551)

Filmcoating:

macrogol 400
hydroxypropylmethylcellulose (E464)
titaandioxide (E171)

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

PVC/PVdC/Aluminium blisters.

Cetirizine diHCl Triangle Pharma 10 mg hooikoortstabletten is verpakt in blisterverpakkingen à 2, 7, 10, 14, 20, 20x1, 21, 30, 50, 90, 100, 100x1 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

MAE Holding BV
Stationsweg 4
5211 TW 's-Hertogenbosch
Nederland

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

RVG 100881

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 21 november 2007

Datum van laatste verlenging: 21 november 2012

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 1, 28 september 2021