

## 1 NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Cetirizine diHCl Mylan 10 mg, filmomhulde tabletten

## 2 KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 10 mg cetirizinedihydrochloride.

### Hulpstof met bekend effect

Elke filmomhulde tablet bevat 74,3 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3 FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Witte, capsulevormige, filmomhulde tablet met deelstreep en de inscriptie 'CZ' en '10' aan de ene zijde en de inscriptie 'G' aan de andere zijde.

De tablet kan worden gedeeld in gelijke doses.

## 4 KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Bij volwassenen en kinderen van 6 jaar en ouder is cetirizine geïndiceerd:

- ter verlichting van neusklachten en oogklachten bij seizoengebonden en niet-seizoengebonden allergische rhinitis;
- ter verlichting van chronische idiopathische 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).

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

#### Pediatrische patiënten

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

#### Patiënten met een matig-ernstige tot ernstige nierfunctiestoornis:

De doseringsintervallen moeten 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:

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

Dosisaanpassing bij volwassen patiënten met een nierfunctiestoornis:

<b>Groep:</b>	<b>Creatinineklaring (ml/min):</b>	<b>Dosering en frequentie:</b>
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.

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

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

#### Wijze van toediening

De tabletten dienen te worden doorgeslikt met een hoeveelheid vloeistof.

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of één van in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen in dit middel, voor hydroxyzine of voor andere piperazine afgeleiden.

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 epilepsie en bij patiënten met een risico op convulsies.

Een allergie huidtest wordt geremd door antihistaminica en een wash-out periode (van 3 dagen) is nodig voordat ze kunnen worden uitgevoerd.

Patiënten met zeldzame erfelijke problemen zoals galactose intolerantie, Lapp lactase deficiëntie of glucose-galactose malabsorptie dienen geen cetirizine filmomhulde tabletten te nemen.

#### **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.

#### **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 uitgescheiden in de moedermelk in concentraties die 0,25 tot 0,90 zijn van de concentraties die worden gemeten in plasma, afhankelijk van het tijdstip van monsternamen na inname. 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**

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 paradoxale stimulatie van het centrale zenuwstelsel.

Alhoewel cetirizine een selectieve perifere H<sub>1</sub>-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.

##### a) Klinische onderzoeken.

Dubbelblinde, gecontroleerde klinische of farmacoklinische 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:

<b>Bijwerkingen (WHO-ART)</b>	<b>Cetirizine 10 mg (n= 3260)</b>	<b>Placebo (n = 3061)</b>
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 %
Psychiatrische stoornissen: slaperigheid	9,63 %	5,0 %
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 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:

<b>Bijwerkingen (WHO-ART)</b>	<b>Cetirizine (n=1656)</b>	<b>Placebo (n =1294)</b>
Maagdarmsstelselaandoeningen: diarree	1,0 %	0,6 %
Psychiatrische stoornissen: slaperigheid	1,8 %	1,4 %
Ademhalingsstelselaandoeningen: rhinitis	1,4 %	1,1 %
Lichaam als geheel – algemene aandoeningen: vermoeidheid	1,0 %	0,3 %

#### b) Post-marketing ervaring.

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

Bijwerkingen zijn gerangschikt volgens het MedDRA systeemorgaanklasse en de frequentie wordt geschat op basis van post-marketing ervaring.

De frequenties zijn als volgt ingedeeld: 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:  
onbekend: toegenomen eetlust
- Psychische stoornissen:  
soms: agitatie  
zelden: agressie, verwardheid, depressie, hallucinatie, slapeloosheid  
zeer zelden: tik  
onbekend: zelfmoordgedachten
- Zenuwstelselaandoeningen:  
soms: paresthesie  
zelden: convulsie  
zeer zelden: dysgeusie, syncope, tremor, dystonie, dyskinesie  
niet bekend: geheugenverlies, geheugenstoornis
- Oogaandoeningen:  
zeer zelden: accommodatie stoornissen, wazig zien, oculogyrisch effect
- Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen:  
onbekend: vertigo
- Hartaandoeningen:  
zelden: tachycardie
- Maagdarmsstelselaandoeningen:  
soms: diarree
- Lever- en galaandoeningen:  
zelden: verminderde leverfunctie (stijging transaminases, alkaline fosfatase,  $\gamma$ -GT en bilirubine)
- Huid- en onderhuidaandoeningen:  
soms: pruritus, huiduitslag  
zelden: urticaria  
zeer zelden: angioneurotisch oedeem, dermatitis medicamentosa
- Nier- en urinewegaandoeningen:  
zeer zelden: dysurie, enuresis  
onbekend: 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 (website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl)).

### 4.9 Overdosering

#### a) 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.

#### b) 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 groep: piperazine derivaten, ATC code: R06A E07.

Cetirizine, een humane metaboliet van hydroxyzine, is een krachtige en selectieve antagonist van de perifere H<sub>1</sub>-receptoren. Uit *in-vitro* receptor bindingsonderzoeken is niet gebleken dat er een meetbare affiniteit is voor andere receptoren dan H<sub>1</sub>-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 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 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 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.

### Andere 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 populatie:* 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**

Tabletkern:

Lactosemonohydraat  
Maïszetmeel, voorverstijfseld  
Povidon K29/32  
Magnesiumstearaat

Tabletcoating:

Titaandioxide (E171)  
Hypromellose 5cP (E464)  
Macrogol 400  
Talk

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

Tablettencontainer - 2 jaar  
Blister - 3 jaar.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Polypropyleen tablettencontainer met verzegelde polyethyleen deksel: 30, 100, 250 tabletten.

PVdC gecoate PVC blister strips met aluminiumfolie bedekking: 2, 7, 10, 14, 15, 20, 30, 50, 60, 90, 100, 100 (10x10) en 50 (50x1) eenheidsaflevering verpakking (EAV).

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**

Mylan Pharmaceuticals Ltd  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart  
Dublin 15

DUBLIN  
Ierland

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

RVG 26723

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 5 november 2001  
Datum van laatste verlenging: 23 februari 2006

**10          DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 15 november 2021