

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Reactine 10 mg filmomhulde tabletten.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 10 mg cetirizinedihydrochloride.

Hulpstoffen: elke filmomhulde tablet bevat 66,40 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Witte, langwerpige, filmomhulde tablet met breukgleuf en Y-Y logo.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Reactine is geïndiceerd bij kinderen van 6 jaar en ouder, adolescenten en volwassenen :

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

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).

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 (CLcr) van de patiënt in ml/min. De CLcr (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.

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: "Patiënten met een matig-ernstige tot ernstige nierfunctiestoornis").

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof, voor hydroxyzine, voor andere piperazine afgeleiden 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.

Patiënten met een nieraandoening worden opgedragen voor gebruik een arts te raadplegen. De arts moet oordelen of een andere dosis nodig is (zie rubriek 4.2).

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met predisponerende factoren voor urineretentie (bv. dwarslaesie, prostaathyperplasie) aangezien cetirizine het risico op urineretentie kan verhogen.

Ernstige huidreacties zoals acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP) werden zeer zelden gerapporteerd met producten die cetirizine bevatten. Deze acute uitbraak van pustulose kan optreden binnen de eerste 2 dagen van de behandeling, gepaard gaande met koorts en een veelvoud aan kleine, vooral niet-folliculaire pustels die voorkomen met een uitgebreid oedemateus erytheem, en met name voorkomen in huidplooiën, op de torso, en op de bovenste ledematen. Patiënten dienen nauwkeurig te worden opgevolgd. Indien tekenen en symptomen worden waargenomen, waaronder pyrexie, erytheem, of vele kleine pustels, dient de toediening van dit geneesmiddel te worden stopgezet en dienen zo nodig toepasselijke maatregelen getroffen te worden.

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

Allergie huidtesten worden onderdrukt door antihistaminica. Daarom is een washout periode van 3 dagen nodig vooraleer deze testen uit te voeren.

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

Pediatrische populatie

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.

Bij gevoelige patiënten kan het gelijktijdig gebruik van alcohol of andere stoffen die het centraal zenuwstelsel onderdrukken, leiden tot een verminderde alertheid en een verminderd functioneren (zie rubriek 4.7).

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 25% tot 90% van deze gemeten in plasma bedragen, afhankelijk van de tijd van staalname na inname. Daarom dient bij het voorschrijven van cetirizine aan vrouwen die borstvoeding geven voorzichtigheid in acht te worden genomen.

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.

Echter, patiënten die slaperigheid ervaren moeten vermijden 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.

Bij gevoelige patiënten kan het gelijktijdige gebruik van alcohol of andere stoffen die het centraal zenuwstelsel onderdrukken, leiden tot een verminderde alertheid en een verminderd functioneren (zie rubriek 4.5).

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 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 (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) |
|--|---------------------------------------|-------------------------------|
| Lichaam als geheel – algemene aandoeningen: 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 % |
| 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 10 mg (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 tijdens post-marketing ervaring melding gemaakt van de volgende bijwerkingen.

De bijwerkingen zijn beschreven volgens de MedDRA klasse van orgaansystemen en met de geschatte frequentie gebaseerd op post-marketing ervaring.

De frequenties zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$ en $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$ en $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

| Systeemorgaan-klasse | Vaak | Soms | Zelden | Zeer zelden | Niet bekend |
|--|------|----------------|--|--|--|
| Bloed- en lymfestelselaandoeningen | | | | thrombocytopenie | |
| Immuunsysteem-aandoeningen | | | hypersensitiviteit | anaphylactische shock | |
| Voedings- en stofwisselingsstoornissen | | | | | toegenomen eetlust |
| Psychische stoornissen | | agitatie | agressie, verwardheid, depressie, hallucinatie, slapeloosheid | tics | zelfmoordgedachte |
| Zenuwstelselaandoeningen | | paraesthesie | convulsie | dysgeusie, dystonie, dyskinesie, syncope, tremor | amnesie, geheugenstoornis |
| Oogaandoeningen | | | | accommodatiestoornissen, wazig zien, oculogyretisch effect | oogpijn |
| Evenwichtsorganen ooraandoeningen | | | | | vertigo |
| Hartaandoeningen | | | tachycardie | | |
| Maagdarmstelselaandoeningen | | diarree | | | |
| Lever- en galaandoeningen | | | verminderde nierfunctie (stijging transaminases, alkaline fosfatase, γ -GT en bilirubine) | | |
| Huid- en onderhuidaandoeningen | | pruritus, rash | urticaria | angioneurotisch oedeem, dermatitis medicamentosa | acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP) |
| Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen | | | | | artralgie |
| Nier- en | | | | dysurie, enuresis | urineretentie |

| | | | | | |
|---|--|-------------------|-----------------|--|-------------------------|
| urinewegaandoeningen | | | | | |
| Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen | | | | | erectiestoornissen |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen | | asthenie, malaise | oedeem | | pruritus na stopzetting |
| Onderzoeken | | | 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 groep: piperazine derivaten, 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 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 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 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.

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 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).

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

- microkristallijn cellulose
- lactose
- watervrij colloïdaal silicium
- magnesiumstearaat
- Opadry Y-1-7000:
 - hydroxypropylmethylcellulose (E464)
 - titaandioxide (E171)
 - macrogol 400

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Warme vorm, transparante, kleurloze, fysiologisch inerte PVC blisterverpakking met een gelamineerde aluminium foliedichting voorzien van een geschikte lak in een kartonnen doos.

Verpakkingen met 1, 4, 5, 7, 10, 14, 15, 20, 21, 30, 40, 45, 50, 60, 90 of 100 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

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

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

Johnson & Johnson Consumer B.V.
Computerweg 14
3821 AB Amersfoort

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

RVG 29446

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

Datum eerste verlening: 18 juni 2003

Datum hernieuwing van de vergunning: 18 juni 2013

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 6.6: 23 februari 2022.
v10.0_b8.1