

1. LEGEMIDLETS NAVN

Cetirizin Sandoz 10 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 10 mg cetirizindihydroklorid.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt:

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 77,71 mg laktose (som monohydrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

Hvit, avlang, filmdrasjert tablett med delestrek på én side.

Tabletten kan deles i to like doser.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Cetirizin Sandoz er indisert til voksne og barn ≥ 6 år:- for lindring av nasale og okulære symptomer i forbindelse med sesongbetont og helårlig allergisk rhinitt.

- for lindring av symptomer på kronisk idiopatisk urtikaria.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Voksne og ungdom over 12 år

10 mg én gang daglig (1 tablett én gang daglig)

Pediatrik populasjon

Tablettformuleringen bør ikke gis til barn under 6 år fordi denne formuleringen ikke gjør det mulig å foreta nødvendige dosejusteringer.

Barn 6–12 år:

5 mg to ganger daglig (en halv tablett to ganger daglig).

Eldre pasienter

Data tyder på at det ikke er nødvendig å redusere dosen hos eldre personer forutsatt at nyrefunksjonen er normal.

Nedsatt nyrefunksjon

Det er ingen data som dokumenterer forholdet mellom effekt og sikkerhet hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Fordi cetirizin hovedsakelig skilles ut via nyrene (se pkt. 5.2), må doseringsintervallene tilpasses individuelt på grunnlag av nyrefunksjon i tilfeller der alternativ behandling ikke kan gis.

Dosen justeres i henhold til tabellen nedenfor. For å bruke denne doseringstabellen er det nødvendig å beregne pasientens kreatininclearance (CLcr) i ml/min. CLcr (ml/min) kan beregnes ut fra serumkreatinin (mg/dl) ved å bruke følgende formel:

$$\text{CLcr} = \frac{[140 - \text{alder}(\text{år})] \times \text{vekt kg}}{72 \times \text{serumkreatinin mg/dl}} \quad (\times 0,85 \text{ for kvinner})$$

Dosejustering for voksne pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Gruppe	Kreatininclearance (ml/min)	Dose og frekvens
Normal	≥ 80	10 mg én gang daglig
Mild	50–79	10 mg én gang daglig
Moderat	30–49	5 mg én gang daglig
Alvorlig	< 30	5 mg én gang annenhver dag
Sluttstadiet av nyresykdom – pasienter som gjennomgår dialyse	< 10	Kontraindisert

Hos barn med nedsatt nyrefunksjon må dosen justeres individuelt på grunnlag av pasientens renale clearance, alder og kroppsvekt.

Nedsatt leverfunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter som bare har nedsatt leverfunksjon. Hos pasienter med nedsatt leverfunksjon og nedsatt nyrefunksjon anbefales dosejustering (se Nedsatt nyrefunksjon ovenfor).

Administrasjonsmåte

Tablettene skal svelges med et glass væske.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet, overfor hydroksyzin eller piperazinderivater eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Pasienter med alvorlig nyresvikt med kreatininclearance < 10 ml/min.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Ved terapeutiske doser er det ikke vist klinisk signifikante interaksjoner med alkohol (ved alkoholkonsentrasjoner i blodet på 0,5 g/liter). Likevel anbefales forsiktighet ved samtidig inntak av alkohol.

Det skal utvises forsiktighet hos pasienter med predisponerende faktorer for urinretensjon (f.eks. ryggmargsskade, prostatahyperplasi) da cetirizin kan øke risikoen for urinretensjon.

Forsiktighet anbefales hos pasienter med epilepsi og pasienter med risiko for kramper.

Respons i allergitester på hud hemmes av antihistaminer, og en utvaskingsperiode (på 3 dager) er nødvendig før slik testing utføres.

Pruritus og/eller urtikaria kan oppstå ved seponering av cetirizin, selv om disse symptomene ikke var til stede før oppstart av behandlingen. I enkelte tilfeller kan symptomene være sterke, og det kan være nødvendig å gjenoppta behandlingen. Symptomene bør gå over når behandlingen gjenopptas.

Pediatrik populasjon

Bruk av filmdrasjerte tabletter anbefales ikke hos barn under 6 år siden denne formuleringen ikke gir mulighet for passende dosejustering. Det anbefales å bruke en formulering av cetirizin som er beregnet til barn.

Hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder 77,7 mg laktose per tablett. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

På grunnlag av den farmakokinetiske profilen, farmakodynamiske profilen og toleranseprofilen for cetirizin, forventes det ikke interaksjoner med dette antihistaminet. Det ble faktisk verken rapportert farmakokinetiske eller farmakodynamiske interaksjoner i interaksjonsstudier, særlig ikke med pseudoefedrin eller teofyllin (400 mg/dag).

Absorpsjonsgraden for cetirizin reduseres ikke ved samtidig inntak av mat, selv om absorpsjonshastigheten reduseres.

Hos sensitive pasienter kan samtidig bruk av alkohol eller andre CNS-dempende midler forårsake ytterligere nedsatt årvåkenhet og prestasjonsevne, selv om cetirizin ikke forsterker effekten av alkohol (ved blodkonsentrasjoner på 0,5 g/liter).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Prospektivt innsamlede data fra utfallet av graviditet tyder ikke på et potensial for maternal eller føto-/embryotoksisitet som er høyere enn bakgrunnsfrekvensen. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter på svangerskapsforløp, embryo-/fosterutvikling, fødsel eller postnatal utvikling. Forsiktighet må utvises ved forskrivning til gravide kvinner.

Amming

Cetirizin utskilles i morsmelk hos mennesker i konsentrasjoner som tilsvarer 25 % til 90 % av konsentrasjonen i plasma, avhengig av tidspunktet for prøvetaking etter administrering. Det må derfor utvises forsiktighet når Cetirizin Sandoz forskrives til ammende kvinner.

Fertilitet

Det er begrenset mengde data vedrørende fertilitet hos mennesker, men det er ikke vist påvirkning av sikkerheten.

Dyrestudier har ikke vist påvirkning av sikkerheten med hensyn til human reproduksjon.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Objektive mål på evnen til å kjøre, søvnlatens og prestasjonsevne ved samlebånd har ikke vist noen klinisk relevante effekter ved den anbefalte dosen på 10 mg.

Pasienter som opplever søvnighet bør imidlertid avstå fra å kjøre, utføre potensielt farlige aktiviteter eller betjene maskiner. De bør ikke overskride anbefalt dose og bør ta hensyn til sin egen respons på legemidlet.

4.8 Bivirkninger

Kliniske studier

Sammendrag

Kliniske studier har vist at cetirizin ved anbefalt dose bare har mindre bivirkninger på CNS, inkludert somnolens, utmattelse, svimmelhet og hodepine. I enkelte tilfeller er det rapportert paradoksalt CNS-stimulering.

Selv om cetirizin er en selektiv antagonist på perifere H₁-reseptorer og er nesten uten antikolinerg aktivitet, er det rapportert enkelttilfeller av miksjonsproblemer, forstyrrelser av øyeakkommodasjon og munntørret.

Det er rapportert tilfeller av unormal leverfunksjon med forhøyede leverenzymer fulgt av forhøyet bilirubin. Dette er som regel forbigående ved seponering av behandlingen med cetirizindihydroklorid.

Liste over bivirkninger

Det har vært inkludert mer enn 3200 individer som har vært eksponert for cetirizin i dobbeltblinde, kontrollerte kliniske studier der cetirizin ble sammenlignet med placebo eller andre antihistaminer ved anbefalte doser (10 mg daglig for cetirizin), og der det finnes kvantifiserte sikkerhetsdata.

Fra disse sammenslåtte resultatene er følgende bivirkninger rapportert med en hyppighet på 1,0 % eller mer for cetirizin 10 mg i de placebokontrollerte studiene:

Bivirkning (WHO-ART)	Cetirizin 10 mg (n = 3260)	Placebo (n = 3061)
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet Utmattelse	1,63 %	0,95 %
Nevrologiske sykdommer Svimmelhet Hodepine	1,10 % 7,42 %	0,98 % 8,07 %
Gastrointestinale sykdommer Magesmerter Munntørret Kvalme	0,98 % 2,09 % 1,07 %	1,08 % 0,82 % 1,14 %
Psykiatriske lidelser Somnolens	9,63 %	5,00 %
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum Faryngitt	1,29 %	1,34 %

Selv om somnolens statistisk sett var hyppigere enn for placebo, var denne bivirkningen mild til moderat i de fleste tilfellene. I objektive tester er det, som i andre studier, vist at vanlige, daglige aktiviteter ikke påvirkes ved anbefalt daglig dose hos friske, unge frivillige.

Pediatrik populasjon

Følgende bivirkninger er vist med en hyppighet på 1 % eller mer hos barn i alderen 6 måneder til 12 år som var inkludert i placebokontrollerte kliniske studier:

Bivirkninger (WHO-ART)	Cetirizin (n = 1656)	Placebo (n = 1294)
Gastrointestinale sykdommer Diaré	1,0 %	0,6 %
Psykiatriske lidelser Somnolens	1,8 %	1,4 %
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum Rhinitt	1,4 %	1,1 %
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet Utmattelse	1,0 %	0,3 %

Erfaringer etter markedsføring

I tillegg til bivirkningene som er rapportert i kliniske studier og som er angitt ovenfor, er følgende bivirkninger rapportert etter markedsføring.

Bivirkninger er beskrevet i henhold til MedDRAs organklassesystem, og hyppigheter er estimert på bakgrunn av erfaring etter markedsføring.

Frekvensene er definert slik: *Svært vanlige* ($\geq 1/10$); *vanlige* ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); *mindre vanlige* ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$); *sjeldne* ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$); *svært sjeldne* ($< 1/10\ 000$), *ikke kjent* (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

Svært sjeldne: trombocytopeni

Forstyrrelser i immunsystemet

Sjeldne: hypersensitivitet

Svært sjeldne: anafylaktisk sjokk

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer

Ikke kjent: økt appetitt

Psykiatriske lidelser

Mindre vanlige: agitasjon

Sjeldne: aggresjon, forvirring, depresjon, hallusinasjoner, insomni

Svært sjeldne: ufrivillige muskelrykninger (tics)

Ikke kjent: selvmordstanker, mareritt

Nevrologiske sykdommer

Mindre vanlige: parestesi

Sjeldne: kramper

Svært sjeldne: dysgeusi, synkope, tremor, dystoni, dyskinesi

Ikke kjent: amnesi, hukommelsessvikt

Øyesykdommer

Svært sjeldne: problemer med å skarpstille synet, tåkesyn, okulogyrasjon

Sykdommer i øre og labyrint

Ikke kjent: vertigo

Hjertesykdommer

Sjeldne: takykardi

Gastrointestinale sykdommer

Mindre vanlige: diaré

Sykdommer i lever og galleveier

Sjeldne: unormal leverfunksjon (økte transaminaser, økt alkalisk fosfatase, gamma-GT og bilirubin)

Ikke kjent: hepatitt

Hud- og underhudssykdommer

Mindre vanlige: pruritus, utslett

Sjeldne: urtikaria

Svært sjeldne: angionevrotisk ødem, utslett utløst av legemidlet (på samme sted hver gang)

Ikke kjent: akutt generalisert eksantematøs pustulose

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett

Ikke kjent: artralgi

Sykdommer i nyre og urinveier

Svært sjeldne: dysuri, enurese

Ikke kjent: urinretensjon

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Mindre vanlige: asteni, malaise

Sjeldne: ødem

Undersøkelser

Sjeldne: vektøkning

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Pruritus (intens kløe) og/eller urtikaria er rapportert etter seponering av cetirizin.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Symptomer

Symptomene som er sett etter en overdose av cetirizin, er hovedsakelig forbundet med CNS-effekter eller effekter som kan tyde på en antikolinerg effekt.

Bivirkninger som er rapportert etter inntak av minst 5 ganger anbefalt daglig dose: forvirring, diaré, svimmelhet, utmattelse, hodepine, malaise, mydriasis, pruritus, rastløshet, søvnighet, somnolens, stupor, takykardi, tremor og urinretensjon.

Behandling

Det finnes ingen kjent antidot til cetirizin.

Ved en eventuell overdosering bør symptomatisk eller støttende behandling gis. Mageskylling kan overveies hvis det er kort tid siden inntak av legemidlet.

Cetirizin fjernes ikke effektivt ved dialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antihistaminer til systemisk bruk, piperazinderivater

ATC-kode: R06A E07

Virkningsmekanisme

Cetirizin er en human metabolitt av hydroksyzin og en potent og selektiv antagonist på perifere H₁-reseptorer. Reseptorbindingsstudier *in vitro* har vist at cetirizin ikke har målbar affinitet for andre enn H₁-reseptorer.

Farmakodynamiske effekter

I tillegg til anti-H₁-effekten er det vist at cetirizin har antiallergiske effekter: Ved en dose på 10 mg én eller to ganger daglig hemmer cetirizin senfaserekruttering av eosinofiler i huden og konjunktiva hos atopiske personer som ble eksponert for allergenet.

Klinisk effekt og sikkerhet

Studier med friske frivillige viser at cetirizin, ved doser på 5 og 10 mg, gir sterk hemming av hudblommer og flammende områder induisert av svært høye konsentrasjoner av histamin som kommer inn i huden, men korrelasjonen med effekt er ikke klarlagt.

I en 6-ukers placebokontrollert studie med 186 pasienter med allergisk rhinitt og samtidig lett til moderat astma, forbedret cetirizin 10 mg én gang daglig rhinittsymptomene og endret ikke lungefunksjonen. Denne studien viser at det er sikkert å administrere cetirizin til allergiske pasienter med lett til moderat astma.

I en placebokontrollert studie der cetirizin ble gitt med en høy daglig dose på 60 mg i sju dager, forårsaket ikke cetirizin statistisk signifikant forlengelse av QT-intervallet.

Ved anbefalt dose er det vist at cetirizin forbedrer livskvaliteten hos pasienter med helårlig og sesongbetont allergisk rhinitt.

Pediatrik populasjon

I en 35-dagers studie hos barn i alderen 5–12 år ble det ikke funnet noen toleranse overfor antihistamineffekten (hemming av histamininduserte hudblommer og flammende områder). Når behandling med cetirizin blir stoppet etter gjentatt administrering, gjenoppretter huden sin normale reaktivitet overfor histamin innen tre dager.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Maksimal plasmakonsentrasjon ved steady state er ca. 300 nanogram/ml og nås innen $1,0 \pm 0,5$ timer. Farmakokinetiske parametre, som maksimal plasmakonsentrasjon (C_{max}) og arealet under kurven (AUC), har en unimodal distribusjon hos frivillige personer.

Absorpsjonsgraden for cetirizin reduseres ikke ved samtidig inntak av mat, selv om absorpsjonshastigheten reduseres. Biotilgjengeligheten er den samme, enten cetirizin gis som oppløsning, kapsler eller tableter.

Distribusjon

Tilsynelatende distribusjonsvolum er 0,50 liter/kg. Bindingsgraden av cetirizin til plasmaproteiner er $93 \pm 0,3$ %.

Cetirizin påvirker ikke proteinbindingen av warfarin.

Biotransformasjon

Cetirizin gjennomgår ikke omfattende førstepassasjemetabolisme.

Eliminasjon

Terminal halveringstid er ca. 10 timer, og det er ikke sett akkumulering av cetirizin etter daglige doser på 10 mg i 10 dager. Ca. to tredeler av dosen utskilles uendret i urinen.

Linearitet/ikke-linearitet

Cetirizin viser lineær kinetikk i området 5–60 mg.

Spesielle populasjoner

Eldre

Etter en enkel, peroral dose på 10 mg, økte halveringstiden med ca. 50 % og clearance ble redusert med 40 % hos 16 eldre personer sammenlignet med yngre individer. Reduksjonen i cetirizinclearance hos de eldre frivillige så ut til å være forbundet med nedsatt nyrefunksjon.

Pediatrik populasjon

Halveringstiden for cetirizin var ca. 6 timer hos barn i alderen 6–12 år og 5 timer hos barn 2–6 år. Hos spedbarn og små barn i alderen 6–24 måneder er den redusert til 3,1 timer.

Nedsatt nyrefunksjon

Farmakokinetikken for legemidlet var den samme hos pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance over 40 ml/min) og friske frivillige. Pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon hadde tre ganger så lang halveringstid og en 70 % reduksjon i clearance sammenlignet med friske frivillige.

Pasienter på hemodialyse (kreatininclearance under 7 ml/min) som fikk en enkel, peroral dose av cetirizin på 10 mg, hadde tre ganger så lang halveringstid og en 70 % reduksjon i clearance sammenlignet med personer med normal nyrefunksjon.

Cetirizin ble ikke effektivt fjernet ved hemodialyse. Dosejustering er nødvendig for pasienter med moderat og sterkt nedsatt nyrefunksjon (se punkt 4.2).

Nedsatt leverfunksjon

Pasienter med kronisk leversykdom (hepatocellulær, kolestatisk og biliær cirrhose) som fikk 10 eller 20 mg cetirizin som enkeltdose, hadde en 50 % økning i halveringstid og en 40 % reduksjon i clearance sammenlignet med friske individer.

Dosejustering er bare nødvendig hos pasienter med nedsatt leverfunksjon dersom de samtidig også har nedsatt nyrefunksjon.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data avdekker ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet, karsinogenitet eller reproduksjonstoksisitet.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjerne

cellulose, mikrokrystallinsk
laktosemonohydrat
magnesiumstearat
silika, kolloidal vannfri

Tablettdrasjering

hypromellose
laktosemonohydrat
makrogol 4000
fargestoffet titandioksid (E 171)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant

6.3 Holdbarhet

2 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

PVC-gjennomtrykkspakning med lokk av aluminiumsfolie: 7, 10, 14, 20, 21, 28, 30, 50, 60, 98, 100 og 120 og 50 (50 x 1) endose.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 København S
Danmark

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

01-12068

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

2002-05-03/2006-08-13

10. OPPDATERINGSDATO

06.11.2023