

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Cetirizin Mylan 10 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 10 mg cetirizindihydroklorid.

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 74,3 mg laktosemonohydrat.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert

Hvit, kapselformet, filmdrasjert tablett med delestrek, merket med "CZ" og "10" på den ene siden og med "G" på den andre siden.

Tabletten kan deles i like doser.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Cetirizin Mylan er indisert til voksne og barn i alderen ≥ 6 år:

- For lindring av nese- og øyesymptomer i forbindelse med sesongbetont og helårlig allergisk rhinitt.
- For lindring av symptomer på kronisk idiopatisk urtikaria.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Barn i alderen 6-12 år: 5 mg to ganger daglig (en halv tablett to ganger daglig).

Voksne og ungdom >12 år: 10 mg én gang daglig (én tablett)

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

Pediatrisk populasjon:

Filmdrasjerte tabletter bør ikke gis til barn <6 år fordi denne formuleringen ikke tillater god nok dosetilpasning

Nedsatt nyrefunksjon

Det finnes ingen data som dokumenterer forholdet mellom effekt og sikkerhet hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Siden cetirizin hovedsakelig skilles ut via nyrene (se pkt. 5.2), må doseringsintervallene tilpasses individuelt i henhold til nyrefunksjon i tilfeller der alternativ behandling ikke kan gis. Dosen justeres i henhold til tabellen nedenfor.

Dosejusteringer hos voksne pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Gruppe	Estimert glomerulær filtrasjonshastighet (eGFR) (ml/minutt)	Dosering og hyppighet
Normal nyrefunksjon	≥ 90	10 mg én gang daglig
Lett nedsatt nyrefunksjon	60 - < 90	10 mg én gang daglig
Moderat nedsatt nyrefunksjon	30 - < 60	5 mg én gang daglig
Alvorlig nedsatt nyrefunksjon	15 - < 30 der det ikke kreves dialyse	5 mg én gang annenhver dag
Sluttstadiet av nyresykdom	< 15	Kontraindisert

Hos pediatriske pasienter med nedsatt nyrefunksjon må dosen justeres individuelt på grunnlag av pasientens nyreclearance, alder og kroppsvekt.

Nedsatt leverfunksjon: dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter som kun har nedsatt leverfunksjon.

Nedsatt lever- og nyrefunksjon: dosejustering anbefales (se "Nedsatt nyrefunksjon" over).

Administrasjonsmåte:

Tablettene skal svelges med et glass væske.

4.3 Kontraindikasjoner

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

Pasienter med nyresykdom i sluttstadiet med eGFR (estimert glomerulær filtrasjonshastighet) < 15 ml/minutt.

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.

Cetirizin kan øke risikoen for urinretensjon, og forsiktighet bør derfor utvises hos pasienter med faktorer som predisponerer for urinretensjon (f.eks. ryggmargslesjon, prostatahyperplasi).

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 gjøres.

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 gjenoppas.

Pediatrisk populasjon

Filmdrasjerte tabletter bør ikke gis til barn under 6 år fordi denne formuleringen ikke tillater god nok dosetilpasning. Det anbefales å bruke en formulering av cetirizin som er beregnet til barn.

Dette legemidlet inneholder laktose

Dette legemidlet inneholder laktose. 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 og farmakodynamiske profilen og toleranseprofilen for cetirizin, forventes det ikke interaksjoner med dette antihistaminet. Verken farmakodynamiske eller signifikante farmakokinetiske interaksjoner er rapportert i interaksjonsstudier, særlig ikke med pseudoefedrin eller teofyllin (400 mg/dag).

Absorpsjonsgraden for cetirizin reduseres ikke ved samtidig matinntak, selv om absorpsjonshastigheten reduseres.

Hos sensitive pasienter kan samtidig bruk av alkohol eller andre CNS-dempende legemidler 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 graviditeter 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 bør utvises ved forskrivning til gravide kvinner.

Amming

Cetirizin går over i morsmelk. En risiko for bivirkninger hos spedbarn som ammes kan ikke utelukkes. Cetirizin skilles ut i morsmelk hos mennesker i konsentrasjoner som tilsvarer 25 %-90 % av de som måles i plasma, avhengig av prøvetidspunkt etter administrering. Forsiktighet bør derfor utvises ved forskrivning av cetirizin 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 har tenkt å kjøre eller opplever søvnighet, utføre potensielt farlige aktiviteter eller betjene maskiner bør ikke overskride anbefalt dose og bør ta hensyn til sin egen respons på legemidlet. Hos disse sensitive pasientene kan samtidig bruk av alkohol eller andre CNS-dempende midler forårsake ytterligere nedsatt årvåkenhet og prestasjonsevne.

4.8 Bivirkninger

Kliniske studier har vist at anbefalt dosering av cetirizin bare gir mindre bivirkninger på CNS, inkludert somnolens, fatigue, svimmelhet og hodepine. I noen tilfeller er paradoksal CNS-stimulering rapportert.

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 munntørrehet.

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

a) Kliniske studier

Mer enn 3200 personer har vært eksponert for cetirizin i dobbeltblindede, kontrollerte kliniske eller farmakokliniske 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 fra de placebokontrollerte studiene er følgende bivirkninger rapportert med en hyppighet på $\geq 1,0$ % for cetirizin 10 mg:

Bivirkninger (MedDRA-organklasser)	Cetirizin 10 mg	Placebo (n = 3061)
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		
Fatigue	1,63 %	0,95 %
Nevrologiske sykdommer		
Svimmelhet	1,10 %	0,98 %
Hodepine	7,42 %	8,07 %
Gastrointestinale sykdommer		
Abdominale smerter	0,98 %	1,08 %
Munntørhet	2,09 %	0,82 %
Kvalme	1,07 %	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 lett 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 sett med en hyppighet på ≥ 1 % hos barn i alderen 6 måneder til 12 år som var inkludert i placebokontrollerte kliniske eller farmakokliniske studier:

Bivirkninger (MedDRA-organklasser)	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		
Rhinit	1,4 %	1,1 %
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		
Fatigue	1,0 %	0,3 %

b) Erfaring etter markedsføring

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

Bivirkninger er beskrevet iht. MedDRAs organklassesystem og ved estimering av frekvenser basert på erfaring etter markedsføring.

Frekvensene er definert som følger: 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: overfølsomhet

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: tics

Ikke kjent: selvmordstanker, mareritt

Nevrologiske sykdommer:

Mindre vanlige: parestesi

Sjeldne: kramper

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

Ikke kjent: amnesi, nedsatt hukommelse

Øyesykdommer:

Svært sjeldne: akkommodasjonsforstyrrelser, tåkesyn, okulogyr krise

Sykdommer i øre og labyrinth:

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, fast lokalisert legemiddelutslett

Ikke kjent: akutt generalisert eksantematøs pustulose

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett

Ikke kjent: artralgi, myalgi

Sykdommer i nyre og urinveier:

Svært sjeldne: dysuri, enurese

Ikke kjent: urinretensjon

Generelle sykdommer 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

Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

a) 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 er: forvirring, diaré, svimmelhet, fatigue, hodepine, malaise, mydriasis, pruritus, rastløshet, sedasjon, somnolens, stupor, takykardi, tremor og urinretensjon.

b) Behandling

Det er ingen kjent spesifikk motgift mot 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 hemodialyse.

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 senfase-rekruttering av eosinofile 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 dosering er det vist at cetirizin forbedrer livskvaliteten hos pasienter med helårlig og sesongrelatert allergisk rhinitt.

Pediatrisk populasjon

I en 35-dagers studie hos barn i alderen 5–12 år ble det ikke funnet noen toleranse overfor antihistamineffekten (hemming av histamininduserte hudblærer 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 ng/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 matinntak, selv om absorpsjonshastigheten reduseres. Biotilgjengeligheten er den samme, enten cetirizin gis som oppløsning, kapsler eller tabletter.

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

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

Pasienter som gjennomgår hemodialyse (kreatininclearance <7 ml/minutt) som fikk en enkel, peroral dose cetirizin 10 mg hadde tre ganger så lang halveringstid og 70 % reduksjon i clearance sammenlignet med personer med normal nyrefunksjon. Cetirizin ble ikke effektivt fjernet ved hemodialyse. Dosejustering er nødvendig hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2).

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

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

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 personer. Reduksjonen i cetirizin-clearance hos de eldre frivillige så ut til å være forbundet med nedsatt nyrefunksjon.

Pediatrisk 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.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet, karsinogenitet eller reproduksjons- og utviklingstoksisitet.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Tablettkjerne:

Laktosemonohydrat

Maisstivelse, pregelatinisert

Povidon K29/32

Magnesiumstearat

Tablettdrasjering:

Talkum

Titandioksid (E 171)

Hypromellose 5cP (E 464)

Makrogol 400

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

Boks:

2 år

Blister:

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Polypropylenboks med barnesikkert polyetylenlokk: 30, 100, 250.

PVC/PVdC/ og Al-folie blisterpakning: 2, 7, 10, 14, 15, 20, 30, 50, 60, 90, 100, 100 (10x10), 50 (50x1) endose og 100 (100x1) endose.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Mylan AB
Box 23033
104 35 Stockholm
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLATESNUMMER (NUMRE)

01-3404

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 2001-09-12
Dato for siste fornyelse: 2006-02-23

10. OPPDATERINGSDATO

11.01.2024