

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Cetirizine Teva 10 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 10 mg cetirizine dihydrochloride.

Hulpstoffen met bekend effect: lactosemonohydraat (64 mg).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

Witte tot gebroken witte filmomhulde tablet, met een breukstreep aan één zijde.

De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Cetirizine Teva is geïndiceerd 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 chronische idiopathische urticaria.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Posologie

Volwassenen

Eénmaal daags 10 mg (1 tablet).

Speciale populatie

Ouderen

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

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 (CL_{cr}) van de patiënt in ml/min. De CL_{cr} (ml/min) kan

berekend worden uitgaande van de serumcreatininebepaling (mg/dl) door middel van de volgende formule:

$$CL_{cr} = \frac{[140 - \text{leeftijd (jaren)}] \times \text{gewicht (kg)} \times 0,85 \text{ voor vrouwen}}{72 \times \text{serum creatinine (mg/dl)}}$$

Dosisaanpassing bij volwassen patiënten met een nierfunctiestoornis

Groep	Creatineklaring (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

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 “Nierfunctiestoornis” hierboven).

Pediatrische patiënten

Kinderen jonger dan 6 jaar

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 kinderen met een nierfunctiestoornis dient op individuele basis de dosis te worden aangepast, 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 of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen, voor hydroxyzine of voor andere piperazinederivaten.
- Ernstige nierfunctiestoornis met een creatineklaring 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 aangeraden bij patiënten met risicofactoren voor urineretentie (bijvoorbeeld ruggenwervelletzels, prostaathypertrofie) want cetirizine kan het risico op urineretentie verhogen.

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

De reactie op allergie huidtesten worden geïnhibeerd door antihistaminica en een therapiestop van 3 dagen is nodig alvorens deze kunnen uitgevoerd worden.

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. De symptomen zouden moeten verdwijnen wanneer de behandeling opnieuw gestart is.

Pediatrische patiënten:

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. Het wordt aanbevolen om een vorm van cetirizine te gebruiken die geschikt is voor kinderen.

Hulpstoffen

Lactosemonohydraat

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

Natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per filmomhulde tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' 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.

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 gaat over in de moedermelk. Een risico op bijwerkingen bij zuigelingen die borstvoeding krijgen, kan niet worden uitgesloten.

Cetirizine wordt uitgescheiden in de moedermelk in concentraties die overeenkomen met 25% tot 90% van de concentraties gemeten in het plasma, afhankelijk van het tijdstip van monsterafname na toediening. Bijgevolg is voorzichtigheid vereist als cetirizine wordt voorgeschreven 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 last hebben van slaperigheid dienen echter niet te rijden, mogelijk gevaarlijke activiteiten te gaan ondernemen of machines te gaan bedienen. Ze dienen de aanbevolen dosis niet te overschrijden en dienen rekening te houden met hun reactie op het gebruik van dit geneesmiddel.

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, visusstoornissen en droge mond.

Gevallen van een abnormale 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.

Lijst van bijwerkingen

Dubbelblinde, gecontroleerde klinische onderzoeken waarin cetirizine, in de aanbevolen dosering (10 mg dagelijks voor cetirizine), werd vergeleken met placebo of andere antihistaminica en waarvan de gekwantificeerde veiligheidsgegevens beschikbaar zijn, omvatten meer dan 3200 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)
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i> Vermoeidheid	1,63 %	0,95 %
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i> Duizeligheid Hoofdpijn	1,10 % 7,42 %	0,98 % 8,07 %
<i>Maagdarmsstelselaandoeningen</i> Buikpijn Droge mond Misselijkheid	0,98 % 2,09 % 1,07 %	1,08 % 0,82 % 1,14 %
<i>Psychiatrische stoornissen</i> Slaperigheid	9,63 %	5,0 %
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</i> 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.

Pediatrie 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)
<i>Maagdarmsstelselaandoeningen</i> Diarree	1,0 %	0,6 %
<i>Psychiatrische stoornissen</i> Slaperigheid	1,8 %	1,4 %
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</i> Rhinitis	1,4 %	1,1 %
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i> Vermoeidheid	1,0 %	0,3 %

Post-marketing ervaring

Naast de hierboven genoemde bijwerkingen die werden gemeld tijdens klinische onderzoeken, werden de volgende bijwerkingen gemeld in de post-marketing ervaring.

De bijwerkingen worden beschreven volgens de MedDRA Systeem/orgaanklassen en volgens de geschatte frequentie gebaseerd op post-marketing ervaring.

De frequenties worden als volgt gedefinieerd: Zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); soms ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1000$); 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: verhoogde eetlust

Psychische stoornissen

Soms: agitatie

Zelden: agressie, verwardheid, depressie, hallucinatie, slapeloosheid

Zeer zelden: tics

Niet bekend: zelfmoordgedachten, nachtmerrie

Zenuwstelselaandoeningen

Soms: paresthesie

Zelden: convulsies

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

Niet bekend: amnesie, geheugenstoornissen

Oogaandoeningen

Zeer zelden: accommodatiestoornissen, wazig zicht, oculogyrisch effect

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen

Niet bekend: vertigo

Hartaandoeningen

Zelden: tachycardie

Maagdarmstelselaandoeningen

Soms: diarree

Lever- en galaandoeningen

Zelden: verminderde leverfunctie (stijging van transaminasen, alkalisch fosfatase, γ -GT en bilirubine)

Niet bekend: hepatitis

Huid- en onderhuidaandoeningen

Soms: pruritus, rash

Zelden: urticaria

Zeer zelden: angioneurotisch oedeem, erythema fixatum

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 (intense 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 het Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten - Afdeling Vigilantie - Postbus 97, B-1000 Brussel Madou - Website: www.eenbijwerkingmelden.be - e-mail: adr@fagg.be

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 van het geneesmiddel kan maagspoelen worden overwogen.
Cetirizine wordt niet effectief door hemodialyse verwijderd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antihistaminica voor systemisch gebruik, piperazinederivaten, 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 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.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

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 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 veranderde de longfunctie 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.

Pediatrie patiënten

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 is afgenomen. Wanneer cetirizine wordt gegeven in een oplossing, als capsules of tabletten, is de mate van biologische beschikbaarheid gelijk.

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 tweederde 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

Nierfunctiestoornis

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 matige 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 cetirizine 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).

Leverfunctiestoornis

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 tegelijkertijd een leverfunctiestoornis en een nierfunctiestoornis.

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.

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 van de tablet:

Lactosemonohydraat
Microkristallijne cellulose
Natrium croscarmellose
Watervrij colloïdaal silicium
Magnesiumstearaat

Omhulsel van de tablet:
Titaandioxide (E171)
Hypromellose (E464)
Macrogol 400

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Blisterverpakking, PVC/PVDC door hitte verzegeld op aluminium.
Verpakkingsgrootten: 2, 7, 10, 14, 20, 20x1, 30, 50, 90, 100 of 100x1 tabletten.
Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

Teva Pharma Belgium N.V.
Laarstraat 16
B-2610 Wilrijk

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

BE236607

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 3/06/2002

Datum van verlenging van de vergunning: 22/03/2006

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van laatste herziening van de tekst: 02/2021
Datum van laatste goedkeuring van de tekst: 02/2021.