

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDELST NAMN

Zyrlex 10 mg/ml orala droppar, lösning

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje ml orala droppar, lösning innehåller 10 mg cetirizindihydroklorid, 1 droppe lösning innehåller 0,5 mg cetirizindihydroklorid.

Hjälpämnen med känd effekt:

- 1 ml lösning innehåller 1,35 mg metylparahydroxibensoat
- 1 ml lösning innehåller 0,15 mg propylparahydroxibensoat
- 1 ml lösning innehåller 350,00 mg propylenglykol

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELFORM

Orala droppar, lösning

Klar, färglös vätska men något söt smak och en bitter arom.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Cetirizindihydroklorid 10 mg/ml orala droppar är indicerat till vuxna och barn från 2 år:

- för lindring av nasala symtom och ögonsymtom på säsongsbunden och perenn allergisk rinit.
- för lindring av symtom på kronisk idiopatisk urtikaria.

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

##### Dosering

10 mg (20 droppar) 1 gång dagligen.

##### Särskilda patientgrupper

###### *Äldre*

Data indikerar inte att minskning av dosen är nödvändig för äldre med normal njurfunktion.

###### *Nedsatt njurfunktion*

Det finns inga data för att dokumentera effekt/säkerhets-förhållandet hos patienter med nedsatt njurfunktion. Eftersom cetirizin huvudsakligen utsöndras via njurarna (se avsnitt 5.2), ska doseringsintervallen justeras individuellt med hänsyn till njurfunktion i de fall där ingen alternativ behandling kan ges. Justera dosen i enlighet med tabellen nedan. För att använda doseringstabellen behövs en beräkning av patientens kreatininclearance ( $CL_{cr}$ ) i ml/min.  $CL_{cr}$  (ml/min) kan beräknas från serumkreatinin (mg/dl) med hjälp av följande formel:

$$CL_{cr} = \frac{[140 - \text{ålder (år)}] \times \text{vikt (kg)}}{\text{serumkreatinin (mg/dl)}} \quad (\times 0,85 \text{ för kvinnor})$$

72 x serumkreatinin (mg/dl)

Dosjustering för vuxna patienter med nedsatt njurfunktion:

| Grupp                                                        | Kreatininclearance (ml/min) | Dos och frekvens       |
|--------------------------------------------------------------|-----------------------------|------------------------|
| Normal                                                       | ≥80                         | 10 mg en gång dagligen |
| Lätt                                                         | 50 – 79                     | 10 mg en gång dagligen |
| Måttligt                                                     | 30 – 49                     | 5 mg en gång dagligen  |
| Allvarligt                                                   | < 30                        | 5 mg varannan dag      |
| Njursjukdom i slutstadiet –<br>Patienter som genomgår dialys | < 10                        | Kontraindicerat        |

#### *Nedsatt leverfunktion*

Dosjustering behövs inte för patienter med enbart nedsatt leverfunktion. Patienter med nedsättning av både lever- och njurfunktion, rekommenderas dosjustering (se ovan: Nedsatt njurfunktion).

#### *Pediatrisk population*

Barn 2-6 år: 2,5 mg (5 droppar) 2 gånger dagligen

Barn 6-12 år: 5 mg (10 droppar) 2 gånger dagligen

Ungdomar 12 år och äldre: 10 mg (20 droppar) dagligen.

För barn med nedsatt njurfunktion justeras dosen individuellt med hänsyn till patientens renala clearance, ålder och kroppsvikt.

#### Administeringssätt

Dropparna ska droppas i en sked eller spädas i vätska och tas oralt.

Vid spädning ska man tänka på att mängden vätska inte är större än vad patienten kan dricka. Detta gäller särskilt vid administrering till barn. Den utspädda lösningen ska tas omedelbart.

### **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen, något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1, hydroxizin eller något piperazinderivat.

Patienter med allvarligt nedsatt njurfunktion med kreatininclearance mindre än 10 ml/min.

### **4.4 Varningar och försiktighet**

Vid terapeutiska doser har inga kliniskt signifikanta interaktioner visats med alkohol (blodalkoholnivå 0,5 g/l). Försiktighet rekommenderas ändå vid samtidigt intag av alkohol.

Försiktighet bör iakttas hos patienter med predisponerande faktorer för urinretention (såsom ryggmärgsskada, prostatahyperplasi) eftersom cetirizin kan öka risken för urinretention.

Försiktighet rekommenderas hos patienter med epilepsi och risk för konvulsioner.

Metylparahydroxibensoat och propylparahydroxibensoat kan ge allergiska reaktioner, eventuellt fördröjda.

Detta läkemedel innehåller 350,00 mg propylenglykol per ml.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per ml, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

Resultatet för allergitestet på hud kan påverkas av antihistaminer och ett behandlingsuppehåll på 3 dagar krävs innan testet utförs.

Pruritus och/eller urtikaria kan uppstå när cetirizinbehandling avslutas, även om dessa symtom inte var närvarande före behandlingsstart. I vissa fall kan symtomen vara intensiva och kräva att behandlingen återstartas. Symtomen bör försvinna när behandlingen återstartas.

#### Pediatrisk population

Produkten rekommenderas inte till barn under 2 år.

### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

På grund av cetirizins profil beträffande farmakokinetik, farmakodynamik och tolerans förväntas inga interaktioner med detta antihistamin. Faktiskt har varken farmakodynamiska eller signifikanta farmakokinetiska interaktioner rapporterats i läkemedelsinteraktionsstudier, i synnerhet inte med pseudoefedrin eller teofyllin (400 mg/dag).

Graden av absorption av cetirizin minskas inte av mat även om absorptionshastigheten minskas.

Hos känsliga patienter kan ett samtidigt alkoholintag eller intag av andra CNS-dämpande medel orsaka ytterligare nedsättning av uppmärksamhet och prestationsförmåga, trots att cetirizin inte potentierar effekten av alkohol (0,5 g/l i blodet).

### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

#### **Graviditet**

Insamlade data från gravida som använt cetirizin tyder inte på ökad risk för toxicitet för modern eller embryo-/fosterutvecklingen. Djurexperimentella data talar ej för ökad risk för påverkan på graviditet, embryo-/fosterutveckling, nedkomst eller postnatal utveckling. Försiktighet bör iaktas vid förskrivning till gravida kvinnor.

#### **Amning**

Cetirizin passerar över i bröstmjolk. En risk för biverkningar hos ammade spädbarn kan inte uteslutas. Cetirizin utsöndras till bröstmjolk i koncentrationer som motsvarar 25%-90% av dem som uppmätts i plasma, beroende på provtagningstid efter administrering. Därför bör försiktighet iaktas vid förskrivning till ammande kvinnor.

#### **Fertilitet**

Begränsade data för påverkan på fertilitet hos människa finns tillgängliga, men inga problem med säkerheten har identifierats. Djurexperimentella data visar inte på säkerhetsproblem vid mänsklig reproduktion.

### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Objektiva mätningar av körförmåga, sömnlats och monteringsprestation har inte visat några kliniskt relevanta effekter vid rekommenderad dos på 10 mg.

Patienter som känner sig sömninga bör undvika att köra bil, delta i potentiellt farliga aktiviteter eller använda maskiner. De bör inte överskrida rekommenderad dos och bör beakta sin respons på läkemedlet.

### **4.8 Biverkningar**

#### Kliniska studier

- Översikt

Kliniska studier har visat att cetirizin vid rekommenderad dos har små oönskade effekter på CNS, inklusive dåsighet, trötthet, yrsel och huvudvärk. I vissa fall har paradoxal CNS-stimulering rapporterats.

Även om cetirizin är en selektiv antagonist till perifera H<sub>1</sub>-receptorer och är relativt fritt från antikolinerg aktivitet, har enstaka fall av urinerings svårigheter, ackommodationsstörningar i ögonen och muntorrhet rapporterats.

Tillfällen med onormal leverfunktion med förhöjda leverenzymen följt av förhöjt bilirubin har rapporterats. Detta upphör oftast vid avbrytande av behandlingen med cetirizindihydroklorid.

- Lista över biverkningar

Dubbelblinda kontrollerade kliniska prövningar som jämfört cetirizin med placebo eller andra antihistaminer vid rekommenderad dos (10 mg dagligen för cetirizin), för vilka kvantifierade säkerhetsdata finns tillgängliga, inkluderade mer än 3200 personer som exponerats för cetirizin. Från dessa poolade data rapporterades följande biverkningar för cetirizin 10 mg, i de placebokontrollerade studierna, med frekvenser på 1,0% eller mer:

| <b>Biverkning (WHO-ART)</b>                                                    | <b>Cetirizin 10 mg<br/>(n = 3260)</b> | <b>Placebo<br/>(n = 3061)</b> |
|--------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------------|
| <i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i><br>Trötthet | 1,63 %                                | 0,95 %                        |
| <i>Centrala och perifera nervsystemet</i><br>Yrsel<br>Huvudvärk                | 1,10 %<br>7,42 %                      | 0,98 %<br>8,07 %              |
| <i>Magtarmkanalen</i><br>Buksmärtor<br>Muntorrhet<br>Illamående                | 0,98 %<br>2,09 %<br>1,07 %            | 1,08 %<br>0,82 %<br>1,14 %    |
| <i>Psykiska störningar</i><br>Sömnhighet                                       | 9,63 %                                | 5,00 %                        |
| <i>Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum</i><br>Faryngit                    | 1,29 %                                | 1,34 %                        |

Sömnhighet, som visserligen förekom statistiskt sett oftare i cetirizingruppen än placebogruppen, var mild till måttlig i de flesta fallen. Objektiva tester i andra studier har visat att normala dagliga aktiviteter inte påverkas av den rekommenderade dagliga dosen hos friska, unga försökspersoner.

#### Pediatrisk population

Biverkningar med frekvenser på 1% eller mer hos barn i åldern 6 månader till 12 år, som ingått i placebokontrollerade kliniska prövningar, är:

| <b>Biverkning (WHO-ART)</b>                                                    | <b>Cetirizin 10 mg<br/>(n = 1656)</b> | <b>Placebo<br/>(n = 1294)</b> |
|--------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------------|
| <i>Magtarmkanalen</i><br>Diarré                                                | 1,0 %                                 | 0,6 %                         |
| <i>Psykiska störningar</i><br>Sömnhighet                                       | 1,8 %                                 | 1,4 %                         |
| <i>Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum</i><br>Rinit                       | 1,4 %                                 | 1,1 %                         |
| <i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i><br>Trötthet | 1,0 %                                 | 0,3 %                         |

## Erfarenhet efter marknadsföringen

Utöver de biverkningar som rapporterats i kliniska prövningar och som angetts ovan har följande biverkningar rapporterats efter marknadsföringen.

Biverkningar definieras enligt MedDRA-klassificering av organsystemet och med beräknad frekvens baserat på erfarenhet efter marknadsföringen.

Frekvensen definieras enligt följande: Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ); vanliga ( $\geq 1/100$  till  $< 1/10$ ); mindre vanliga ( $\geq 1/1000$  till  $< 1/100$ ); sällsynta ( $\geq 1/10\,000$  till  $< 1/1000$ ); mycket sällsynta ( $< 1/10\,000$ ); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

- *Blodet och lymfsystemet*  
Mycket sällsynta: Trombocytopeni
- *Immunsystemet*  
Sällsynta: Överkänslighet  
Mycket sällsynta: Anafylaktisk chock
- *Metabolism och nutrition:*  
Ingen känd frekvens: ökad aptit
- *Psykiska störningar*  
Mindre vanliga: Agitation  
Sällsynta: Aggression, konfusion, depression, hallucinationer, insomni  
Mycket sällsynta: Tics  
Ingen känd frekvens: Själv mordstankar, mardröm
- *Centrala och perifera nervsystemet*  
Mindre vanliga: Parestesi  
Sällsynta: Konvulsioner  
Mycket sällsynta: Dysgeusi, synkope, tremor, dystoni, dyskinesi  
Ingen känd frekvens: Amnesi, minnesförsämring
- *Ögon*  
Mycket sällsynta: Ackommodationsstörningar, dimsyn, okulogyr kris
- *Öron och balansorgan:*  
Ingen känd frekvens: Vertigo
- *Hjärtat*  
Sällsynta: Takykardi
- *Magtarmkanalen*  
Mindre vanliga: Diarré
- *Lever och gallvägar*  
Sällsynta: Onormal leverfunktion (ökade transaminaser, alkaliskt fosfatase,  $\gamma$ -GT och bilirubin)  
Ingen känd frekvens: Hepatit
- *Hud och subkutan vävnad*  
Mindre vanliga: Klåda, utslag  
Sällsynta: Urtikaria  
Mycket sällsynta: Angioneurotiskt ödem, fixt läkemedelsutslag  
Ingen känd frekvens: Akut generaliserad exantematös pustulos

- *Muskuloskeletala och bindevävssjukdomar*  
Ingen känd frekvens: Artralgi
- *Njurar och urinvägar*  
Mycket sällsynta: Dysuri, enures  
Ingen känd frekvens: Urinretention
- *Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället*  
Mindre vanliga: Asteni, sjukdomskänsla  
Sällsynta: Ödem
- *Undersökningar*  
Sällsynta: Viktökning

#### Beskrivning av utvalda biverkningar

Pruritus (intensiv klåda) och/eller urtikaria har rapporterats efter cetirizinbehandling avslutats.

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via Läkemedelsverket, Box 26, 751 03 Uppsala, [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se).

## 4.9 Överdoser

### Symtom

Symtom som observerats efter en överdos av cetirizin är huvudsakligen kopplade till CNS-effekter eller med effekter som tyder på en antikolinerg effekt.

Biverkningar som observerats efter intag av minst fem gånger rekommenderad dos är konfusion, diarré, yrsel, trötthet, huvudvärk, sjukdomskänsla, mydriasis, klåda, rastlöshet, dåsigheit, sömnhet, stupor, takykardi, tremor och urinretention.

### Behandling

Det finns inget känt motgift mot cetirizin.

Vid överdos rekommenderas symptomatisk och understödande behandling. Ventrikeltömning bör övervägas om intaget skett nyligen.

Cetirizin elimineras inte effektivt vid hemodialys.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antihistamin för systemisk användning, piperazinderivat, ATC-kod: R06AE07.

#### Verkningsmekanism

Cetirizin, en human metabolit av hydroxizin, är en potent och selektiv antagonist till perifera H<sub>1</sub>-receptorer. Receptorbindningsstudier *in vitro* har inte visat någon mätbar affinitet till annat än H<sub>1</sub>-receptorer.

#### Farmakodynamiska effekter

I tillägg till dess anti-H<sub>1</sub>-effekt har cetirizin visat anti-allergisk aktivitet; vid en dos på 10 mg en eller två gånger dagligen, hämmas senfasrekryteringen av eosinofiler, i huden och konjunktiva hos atopiska personer utsatta för allergenstimulering.

#### Klinisk effekt och säkerhet

Studier på friska försökspersoner visar att cetirizin vid doser om 5 och 10 mg kraftigt hämmar hudrodnad med kvaddelbildning inducerad av mycket höga histaminkoncentrationer i huden men sambandet med effekt är inte säkerställt.

I en sex-veckors placebokontrollerad studie på 186 patienter med allergisk rinit och samtidig mild till måttlig astma, förbättrade cetirizin 10 mg en gång dagligen rinitssymtomen utan förändring av lungfunktionen. Denna studie stödjer säkerheten vid administrering av cetirizin till patienter med mild till måttlig astma.

I en placebokontrollerad studie orsakade cetirizin, som gavs i en hög daglig dos om 60 mg i sju dagar, ingen statistiskt signifikant ökning av QT-intervallet.

Vid rekommenderad dosering har det visats att cetirizin förbättrar livskvaliten för patienter med perenn och säsongsbunden allergisk rinit.

#### Pediatrik population

I en 35-dagarsstudie på barn i åldern 5-12 år hittades ingen tolerans för cetirizins antihistamineffekt (dämpning av hudrodnad med kvaddelbildning). När behandling med cetirizin avslutas efter upprepad dosering, återfår huden sin normala histaminreaktivitet inom 3 dagar.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

#### Absorption

Maximal plasmakoncentration vid steady-state är ca 300 ng/ml och uppnås inom  $1,0 \pm 0,5$  h. Distributionen av farmakokinetikparametrar som maximal plasmakoncentration ( $C_{max}$ ) och AUC är unimodal. Absorptionen av cetirizin minskar inte med mat även om absorptionshastigheten minskar. Biotillgängligheten är liknande vid administrering av cetirizin som lösningar, kapslar eller tabletter.

#### Distribution

Den skenbara distributionsvolymen är 0,50 l/kg. Plasmaproteinbindningen av cetirizin är  $93 \pm 0,3\%$ . Cetirizin ändrar inte proteinbindningen av warfarin.

#### Metabolism

Cetirizin genomgår ingen större first-pass-metabolisering.

#### Eliminering

Den terminala halveringstiden är ungefär 10 timmar och ingen ackumulering har observerats för cetirizin efter 10 mg dagligen i 10 dagar. Omkring två tredjedelar av dosen utsöndras oförändrad i urin..

#### Linjäritet/Icke-linjäritet

Cetirizin visar linjär kinetik i intervallet 5-60 mg.

*Patienter med nedsatt njurfunktion:* Farmakokinetiken för läkemedlet var liknande hos patienter med lätt nedsättning (kreatininclearance > 40 ml/min) och friska försökspersoner. Patienter med måttligt nedsatt njurfunktion hade en trefaldig ökning av halveringstiden och 70% minskning av clearance jämfört med friska försökspersoner. Patienter som genomgår hemodialys (kreatininclearance < 7 ml/min) som gavs en enstaka oral dos om 10 mg cetirizin hade en trefaldig ökning av halveringstiden och 70% minskning av clearance jämfört med normala försökspersoner. Cetirizin eliminerades dåligt vid hemodialys. Dosjustering är nödvändig hos patienter med måttligt eller allvarligt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2).

*Patienter med nedsatt leverfunktion:* Patienter med kronisk leversjukdom (hepatocellulär, kolestatisk och gallcirros) som gavs 10 eller 20 mg cetirizin som en enstaka dos hade 50% ökad halveringstid tillsammans med 40% minskning i clearance jämfört med friska försökspersoner. Dosjustering är endast nödvändigt hos patienter med nedsatt leverfunktion om nedsatt njurfunktion förekommer samtidigt.

*Äldre:* Efter en enstaka oral dos om 10 mg ökade halveringstiden med 50% och clearance minskade med 40% hos 16 äldre försökspersoner jämfört med yngre försökspersoner. Minskningen i cetirizinclearance hos dessa äldre försökspersoner verkade ha samband med nedsatt njurfunktion.

*Pediatrisk population:* Halveringstiden för cetirizin var omkring 6 timmar hos barn 6-12 år och 5 timmar hos barn 2-6 år. Hos barn 6-24 månader är den reducerad till 3,1 timmar.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet, och reproduktionseffekter visade inte några särskilda risker för människa.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

- Glycerol
- Propylenglykol
- Sackarinnatrium
- Metylparahydroxibensoat (E218)
- Propylparahydroxibensoat (E216)
- Natriumacetat
- Koncentrerad ättiksyra
- Renat vatten

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

Oöppnad förpackning: 5 år

Öppnad förpackning: 3 månader

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Brun glasflaska (typ III Ph. Eur.) innehållande 10, 15, eller 20 ml lösning, försedd med en droppanordning av lågdensitetspolyeten och en barnskyddande vit polypropenförslutning.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Inga särskilda anvisningar.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

**7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

MACURE PHARMA ApS  
Hejrevej 39  
2400 Köpenhamn NV, Danmark

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

11673

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

1992-11-13 / 2011-11-14

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

2021-01-29