

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Zyrlex 1 mg/ml oral lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje ml oral lösning innehåller 1 mg cetirizindihydroklorid.

Hjälpämnen med känd effekt:

- 1 ml lösning innehåller 450 mg sorbitol (lösning på 70% icke-kristalliserande)
- 1 ml lösning innehåller 1,35 mg metylparahydroxibensoat
- 1 ml lösning innehåller 0,15 mg propylparahydroxibensoat
- 1 ml lösning innehåller 50 mg propylenglykol
- 1 ml lösning innehåller 4,2 mg natrium

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Oral lösning

Klar, färglös vätska med något söt smak och bananarom.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Cetirizindihydroklorid 1 mg/ml oral lösning är indicerat för 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 (10 ml lösning = 2 doseringsskedar) 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:

$$CL_{cr} = \frac{[140 - \text{ålder (år)}] \times \text{vikt (kg)}}{72 \times \text{serumkreatinin (mg/dl)}} \quad (\times 0,85 \text{ för kvinnor})$$

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 – Patienter som genomgår dialys	< 10	Kontraindicerat

Nedsatt leverfunktion

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

Pediatrisk population

Barn 2-6 år: 2,5 mg (2,5 ml lösning = ½ doseringssked) 2 gånger dagligen.

Barn 6-12 år: 5 mg (5 ml lösning = 1 doseringssked) 2 gånger dagligen.

Ungdomar över 12 år: 10 mg (10 ml lösning = 2 doseringsskedar) 1 gång dagligen.

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

Administreringssätt

Lösningen kan sväljas som den är.

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 iaktas 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 orsaka allergiska reaktioner (eventuellt fördröjda).

Detta läkemedel innehåller 4,5 g sorbitol per 10 ml. Patienter med hereditär fruktosintolerans bör inte använda detta läkemedel.

Detta läkemedel innehåller 500 mg propylenglykol per 10 ml.

Detta läkemedel innehåller 42 mg natrium (huvudingrediensen i koksalt/bordssalt) per 10 ml. Detta motsvarar 2,1% av högsta rekommenderat dagligt intag av natrium för vuxna.

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

På grund av mängden av vissa hjälpämnen rekommenderas inte denna beredningsform 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 minskar inte av mat även om absorptionshastigheten minskar.

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, sömnlätens och monteringsprestation har inte visat några kliniskt relevanta effekter vid rekommenderad dos på 10 mg.

Patienter som känner sig sömniga 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 H₁-receptorer och är relativt fritt från antikolinerg aktivitet, har enstaka fall av urineringssvårigheter, ackommodationsstörningar i ögonen och muntorrhet rapporterats.

Tillfällen med onormal leverfunktion med förhöjda leverenzymmer 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:

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

Sömnighet, som visserligen förekom statistiskt sett oftare i cetirizingruppen än placebogrupper, 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:

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

Trötthet		
----------	--	--

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: Akkommodationsstörningar, 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 fosfat, γ -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

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 H₁-receptorer. Receptorbindningsstudier *in vitro* har inte visat någon mätbar affinitet till annat än H₁-receptorer.

Farmakodynamiska effekter

I tillägg till dess anti-H₁-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.

Pediatrisk 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

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

- Sorbitollösning på 70% (icke-kristalliserande) (E420)
- Glycerol
- Propylenglykol
- Sackarinnatrium
- Metylparahydroxibensoat (E218)
- Propylparahydroxibensoat (E216)
- Banansmak 54.330/A (Firmenich)
- 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 60, 75, 100, 150 eller 200 ml lösning, med en barnskyddad vit polypropenförslutning.

En 5 ml doseringssked med markering vid 2,5 ml medföljer förpackningen.

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

12678

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

1995-04-26 / 2011-11-14

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2021-01-29