

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Cetirizin-ADGC
10 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Filmtablette enthält 10 mg Cetirizindihydrochlorid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 1 Filmtablette enthält 100,2 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtabletten
Weiße, runde und bikonvexe Filmtabletten mit einer Bruchkerbe.
Die Filmtablette kann an der Bruchkerbe in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Bei Erwachsenen und Kindern ab 6 Jahren:

- zur Linderung von nasalen und okularen Symptomen bei saisonaler und perennialer allergischer Rhinitis.
- zur Linderung von Symptomen bei chronischer idiopathischer Urtikaria.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Kinder von 6 bis 12 Jahren:

5 mg (eine halbe Tablette) zweimal täglich

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren:

10 mg (1 Tablette) einmal täglich.

Die Tabletten sollten unzerkaut mit einem Glas Flüssigkeit eingenommen werden.

Ältere Menschen:

Die Daten deuten nicht daraufhin, dass die Dosis bei älteren Menschen - soweit die Nierenfunktion unauffällig ist - reduziert werden muss.

Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Niereninsuffizienz:

Daten, die das Wirksamkeits-/Sicherheits-Verhältnis belegen, liegen für Patienten mit Niereninsuffizienz nicht vor. Da Cetirizin hauptsächlich über die Niere ausgeschieden wird (siehe Abschnitt 5.2), muss in Fällen, in denen keine alternative Behandlung angewendet werden kann, das Dosisintervall individuell der Nierenfunktion entsprechend angepasst werden. Die Dosisanpassung sollte gemäß der folgenden Tabelle vorgenommen werden. Bei der Anwendung dieser Tabelle zur Dosisanpassung muss der Wert der Kreatinin-Clearance (CLcr) des Patienten in ml/min abgeschätzt werden.

Die CLcr in ml/min kann aus der Serum-Kreatinin-Konzentration (mg/dl) nach folgender Formel bestimmt werden:

$$CL_{Cr} = \frac{[140 - \text{Alter (Jahre)}] \times \text{Gewicht (kg)}}{72 \times \text{Serum - Kreatinin (mg/dl)}} \quad (x 0,85 \text{ bei Frauen})$$

Dosisanpassung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Gruppe	Kreatinin-Clearance (ml/min)	Dosis und Einnahmehäufigkeit
Normal	≥ 80	10 mg einmal täglich
Leicht	50-79	10 mg einmal täglich
Mäßig	30-49	5 mg einmal täglich
Schwer	< 30	5 mg einmal alle zwei Tage
Terminale Nieren-insuffizienz – dialysepflichtige Patienten	< 10	Kontraindiziert

Bei Kindern mit eingeschränkter Nierenfunktion muss die Dosis unter Berücksichtigung der renalen Clearance, des Alters und des Körpergewichts individuell an den Patienten angepasst werden.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion: Bei Patienten mit ausschließlich eingeschränkter Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Patienten mit gleichzeitig eingeschränkter Leber- und Nierenfunktion: Eine Dosisanpassung wird empfohlen (siehe zuvor bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Niereninsuffizienz).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile, Hydroxyzin oder andere Piperazin-Derivate.

Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz mit einer Kreatinin-Clearance unter 10 ml/min.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei therapeutischen Dosierungen wurden im Zusammenhang mit Alkohol (bei einem Alkoholblutspiegel von 0,5 g/l) keine klinisch signifikanten Wechselwirkungen festgestellt. Dennoch ist bei gleichzeitiger Einnahme mit Alkohol Vorsicht geboten.

Vorsicht ist bei Patienten mit Epilepsie und bei Patienten mit Krampfeigung angezeigt.

Die Anwendung der Filmtabletten ist bei Kindern unter 6 Jahren nicht empfohlen, da diese Formulierung keine geeignete Dosisanpassung ermöglicht.

Antihistaminika wirken hemmend auf Allergietests der Haut. Daher ist vor Durchführung eines Allergietests eine 3-tägige Auswaschphase erforderlich.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Cetirizin Filmtabletten nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Auf Grund der Pharmakokinetik, Pharmakodynamik und des Verträglichkeitsprofils von Cetirizin sind keine Wechselwirkungen mit diesem Antihistaminikum zu erwarten. Tatsächlich wurden weder

pharmakodynamische noch signifikante pharmakokinetische Wechselwirkungen in durchgeführten Interaktionsstudien berichtet, insbesondere nicht mit Pseudoephedrin und Theophyllin (400 mg/Tag).

Das Ausmaß der Resorption von Cetirizin wird durch Nahrungsaufnahme nicht vermindert, obwohl die Resorptionsgeschwindigkeit herabgesetzt ist.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen nur sehr begrenzte klinische Daten zur Anwendung von Cetirizin bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien lassen nicht auf direkte oder indirekte schädliche Wirkungen auf die Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Entbindung oder postnatale Entwicklung schließen. Bei der Anwendung in der Schwangerschaft ist Vorsicht geboten.

Stillzeit

Cetirizin geht in die Muttermilch über. In Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Probenahme bzw. vom Zeitpunkt nach der Verabreichung entspricht die Konzentration in der Muttermilch dem 0,25- bis 0,9-fachen der im Plasma gemessenen Konzentration. Daher ist bei der Anwendung von Cetirizin in der Stillzeit Vorsicht geboten.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Objektive Messungen der Fahrtüchtigkeit, Schlaflatenz und Leistung am Fließband haben bei der empfohlenen Dosis von 10 mg Cetirizin keine klinisch relevanten Wirkungen gezeigt. Daher sollten Patienten, die Autofahren wollen, ohne sicheren Halt arbeiten oder Maschinen bedienen, die empfohlene Dosis nicht überschreiten und die individuelle Reaktion auf das Arzneimittel abwarten.

Bei empfindlichen Patienten kann die gleichzeitige Einnahme mit Alkohol oder zentral dämpfenden Mitteln zu einer zusätzlichen Reduktion der Aufmerksamkeit und einer Leistungsbeeinträchtigung führen.

4.8 Nebenwirkungen

In klinischen Studien wurde gezeigt, dass Cetirizin in der empfohlenen Dosis nur geringe Nebenwirkungen auf das zentrale Nervensystem hat, einschließlich Schläfrigkeit, Müdigkeit, Schwindel und Kopfschmerzen. In einigen Fällen wurde eine paradoxe Stimulierung des zentralen Nervensystems beobachtet.

Obwohl Cetirizin ein selektiver peripherer H₁-Rezeptorantagonist und relativ frei von anticholinergen Wirkungen ist, wurden Einzelfälle von Miktionsbeschwerden, Akkommodationsstörungen der Augen und Mundtrockenheit gemeldet.

Es wurden Fälle von abnormer Leberfunktion mit erhöhten Leberenzymen sowie erhöhten Bilirubinwerten berichtet. In den meisten Fällen kam es nach Beendigung der Cetirizin-dihydrochlorid-Behandlung zu einem spontanen Rückgang dieser Erscheinungen.

Klinische Studien

Sicherheitsdaten liegen für mehr als 3200 Probanden vor, bei denen Cetirizin angewendet wurde und die an doppelblinden kontrollierten klinischen oder pharmakologischen Studien zum Vergleich von Cetirizin mit Placebo oder anderen Antihistaminika in der empfohlenen Dosis (10 mg Cetirizin täglich) teilnahmen.

Bei Zusammenfassung dieser Daten wurden in den placebo-kontrollierten Studien die folgende Inzidenz von Nebenwirkungen für Cetirizin 10 mg mit einer Häufigkeit von 1,0 % oder mehr berichtet:

Nebenwirkung (WHO-ART)	Cetirizin 10 mg (n=3260)	Placebo (n=3061)
Körper als Ganzes – allgemeine Störungen Müdigkeit	1,63 %	0,95 %
Erkrankungen des zentralen und peripheren Nervensystems Schwindel	1,10 %	0,98 %
Kopfschmerzen	7,42 %	8,07 %
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts Abdominalschmerzen	0,98 %	1,08 %
Mundtrockenheit	2,09 %	0,82 %
Übelkeit	1,07 %	1,14 %
Psychiatrische Erkrankungen Schläfrigkeit	9,63 %	5,00 %
Erkrankungen der Atemwege Pharyngitis	1,29 %	1,34 %

Obwohl statistisch mit größerer Häufigkeit als unter Placebo aufgetreten, war Schläfrigkeit in den meisten Fällen leicht bis mittelschwer ausgeprägt. Wie auch in anderen Studien haben objektive Untersuchungen nachgewiesen, dass mit der empfohlenen Tagesdosis bei gesunden jungen Probanden die normalen Alltagstätigkeiten unbeeinträchtigt bleiben.

Unerwünschte Arzneimittelreaktionen mit Häufigkeiten von 1 % oder mehr bei Kindern im Alter von 6 Monaten bis 12 Jahren in placebo-kontrollierten klinischen oder klinisch-pharmakologischen Studien waren:

Nebenwirkung (WHO-ART)	Cetirizin 10 mg (n=1656)	Placebo (n=1294)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts Diarrhöe	1,0 %	0,6 %
Psychiatrische Erkrankungen Schläfrigkeit	1,8 %	1,4 %
Erkrankungen der Atemwege Rhinitis	1,4 %	1,1 %
Körper als Ganzes – allgemeine Störungen Müdigkeit	1,0 %	0,3 %

Erfahrungen seit der Markteinführung

Neben den Nebenwirkungen, die im Rahmen klinischer Studien gemeldet wurden und oben aufgeführt sind, wurde über folgende Einzelfälle unerwünschter Arzneimittelreaktionen seit Markteinführung berichtet.

Die Nebenwirkungen, die seit Markteinführung berichtet wurden, sind nach Organklassen (MedDRA-System) und Häufigkeiten geordnet aufgeführt.

Die Häufigkeitsangaben werden wie folgt definiert:

Sehr häufig: ($\geq 1/10$);
häufig: ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$);
gelegentlich: ($\geq 1/1000$ bis $< 1/100$);
selten: ($\geq 1/10000$ bis $< 1/1000$);

sehr selten: (<1/10000);
nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:

Sehr selten: Thrombozytopenie

Erkrankungen des Immunsystems:

Selten: Überempfindlichkeit

Sehr selten: anaphylaktischer Schock

Psychiatrische Erkrankungen:

Gelegentlich: Agitiertheit

Selten: Aggression, Verwirrtheit, Depression, Halluzinationen, Schlaflosigkeit

Sehr selten: Tics

Erkrankungen des Nervensystems:

Gelegentlich: Parästhesie

Selten: Konvulsionen, Bewegungsstörungen

Sehr selten: Dysgeusie, Synkope, Tremor, Dystonie, Dyskinesie

Nicht bekannt: Amnesie, Gedächtnisstörungen

Augenerkrankungen:

Sehr selten: Akkommodationsstörungen, verschwommenes Sehen, Okulogyration

Herzerkrankungen:

Selten: Tachykardie

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Gelegentlich: Diarrhöe

Leber- und Gallenerkrankungen:

Selten: auffällige Leberfunktion (erhöhte Werte für Transaminasen, alkalische Phosphatase, γ -GT und Bilirubin)

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Gelegentlich: Pruritus, Ausschlag

Selten: Urtikaria

Sehr selten: Quincke-Ödem, fixes Arzneimittelexanthem

Erkrankungen der Nieren und Harnwege:

Sehr selten: Dysurie, Enuresis

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:

Gelegentlich: Asthenie, Unwohlsein

Selten: Ödeme

Untersuchungen:

Selten: Gewichtszunahme

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

Die Symptome, die nach einer Cetirizin-Überdosierung beobachtet wurden, stehen meist in Zusammenhang mit ZNS-Wirkungen oder Wirkungen, die auf einen anticholinergen Effekt deuten könnten. Nach Einnahme von mindestens dem Fünffachen der empfohlenen Tagesdosis wurden als Nebenwirkungen gemeldet: Verwirrtheit, Diarrhöe, Schwindel, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Unwohlsein, Mydriasis, Pruritus, Ruhelosigkeit, Sedierung, Schläfrigkeit, Stupor, Tachykardie, Tremor und Harnretention.

Behandlung

Es gibt kein bekanntes spezifisches Antidot gegen Cetirizin. Bei einer Überdosierung wird eine symptomatische oder unterstützende Behandlung empfohlen. Kurze Zeit nach Auftreten einer Überdosierung kann auch eine Magenspülung erwogen werden. Cetirizin wird durch eine Dialyse nur unvollständig entfernt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Piperazin-Derivate, Cetirizin, ATC-Code: R06A E07

Cetirizin, beim Menschen ein Metabolit von Hydroxyzin, ist ein wirksamer und selektiv peripherer H1-Rezeptorantagonist. *In-vitro*-Rezeptorbindungsstudien haben keine messbare Affinität zu anderen als den H1-Rezeptoren ergeben.

Zusätzlich zu seinen antihistaminischen Wirkungen wurden für Cetirizin antiallergische Aktivitäten beobachtet: Eine Dosis von 10 mg ein- oder zweimal täglich, hemmt die späte Rekrutierungsphase von Eosinophilen in der Haut und Bindehaut von atopischen Personen nach Allergenexposition.

In Studien an gesunden Probanden wurde gezeigt, dass Cetirizin in Dosierungen von 5 und 10 mg die Quaddel- und Erythembildung stark hemmt, die durch sehr hohe in die Haut eingebrachte Konzentrationen von Histamin provoziert wurde. Ein Zusammenhang zur Wirksamkeit konnte jedoch nicht hergestellt werden.

In einer 35-tägigen Studie an Kindern im Alter von 5 bis 12 Jahren wurde keine Gewöhnung an die antihistaminische Wirkung (Unterdrückung der Quaddel- und Erythembildung) von Cetirizin festgestellt. Wenn eine Behandlung mit Cetirizin nach wiederholter Gabe abgesetzt wird, erlangt die Haut die normale Reaktivität gegenüber Histamin innerhalb von 3 Tagen zurück.

In einer sechswöchigen, placebo-kontrollierten Studie an 186 Patienten mit allergischer Rhinitis und gleichzeitig leichtem bis mittelschwerem Asthma führten 10 mg Cetirizin einmal täglich zu einer Verbesserung der Rhinitissymptome ohne eine Veränderung der Lungenfunktion. Diese Studie unterstützt die Sicherheit der Anwendung von Cetirizin bei allergischen Patienten mit leichtem bis mittelschwerem Asthma.

In einer placebo-kontrollierten Studie wurde Cetirizin in der hohen Tagesdosis von 60 mg über sieben Tage verabreicht und löste keine statistisch signifikante Verlängerung des QT-Intervalls aus.

In der empfohlenen Dosis bessert Cetirizin nachweislich die Lebensqualität von Patienten mit perennialer und saisonaler allergischer Rhinitis.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die maximalen Plasmakonzentrationen im Steady-State betragen etwa 300 ng/ml und werden innerhalb von $1,0 \pm 0,5$ Stunde erreicht. Bei Dosen von 10 mg täglich über 10 Tage wurde keine Anreicherung von Cetirizin beobachtet. Die Verteilung der pharmakokinetischen Parameter wie die

maximale Plasmakonzentration (C_{\max}) und die Fläche unter der Kurve (AUC) ist bei menschlichen Probanden unimodal.

Das Ausmaß der Resorption von Cetirizin wird durch Nahrung nicht verringert, obwohl die Resorptionsgeschwindigkeit niedriger ist. Die Bioverfügbarkeit von Cetirizin als Lösung, Kapseln oder Tabletten ist vergleichbar.

Das scheinbare Verteilungsvolumen beträgt 0,50 l/kg. Die Plasmaproteinbindung von Cetirizin beträgt $93 \pm 0,3$ %. Cetirizin verändert die Proteinbindung von Warfarin nicht.

Cetirizin unterliegt keinem ausgeprägten First-pass-Effekt. Etwa zwei Drittel der Dosis werden unverändert mit dem Harn ausgeschieden. Die terminale Halbwertszeit beträgt in etwa 10 Stunden. Cetirizin hat über den Bereich von 5 bis 60 mg eine lineare Kinetik.

Besondere Patientengruppen

Ältere Menschen:

Nach einer oralen Einzelgabe von 10 mg Cetirizin an 16 ältere Patienten stieg die Halbwertszeit im Vergleich zu gesunden Probanden um etwa 50 % an und die Clearance nahm um 40 % ab. Die Abnahme der Cetirizin-Clearance bei diesen älteren Probanden stand anscheinend in Zusammenhang mit ihrer reduzierten Nierenfunktion.

Kinder, Säuglinge und Kleinkinder:

Die Halbwertszeit von Cetirizin betrug bei Kindern von 6-12 Jahren etwa 6 Stunden und bei Kindern von 2-6 Jahren 5 Stunden. Bei Säuglingen und Kleinkindern zwischen 6 und 24 Monaten ist sie auf 3,1 Stunden reduziert.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion:

Die Pharmakokinetik der Substanz war bei Patienten mit leichter Beeinträchtigung (Kreatinin-Clearance größer als 40 ml/min) und gesunden Probanden vergleichbar. Bei Patienten mit mittelschwer eingeschränkter Nierenfunktion war im Vergleich zu gesunden Probanden die Halbwertszeit um das Dreifache erhöht und die Clearance um 70 % reduziert.

Bei Hämodialyse-Patienten (Kreatinin-Clearance unter 7 ml/min) wurde nach einer oralen Einzelgabe von 10 mg Cetirizin im Vergleich zu gesunden Probanden eine dreifache Erhöhung der Halbwertszeit und eine 70 %ige Reduzierung der Clearance beobachtet. Cetirizin war nur in geringem Ausmaß hämodialysierbar. Bei Patienten mit mittelschwer bis schwer eingeschränkter Nierenfunktion ist eine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 4.2).

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion:

Bei Patienten mit chronischen Leberkrankheiten (hepatozellulärer, cholestatischer und biliärer Zirrhose) war nach einer Einzeldosis von 10 oder 20 mg Cetirizin im Vergleich zu gesunden Probanden die Halbwertszeit um 50 % verlängert, zusammen mit einer 40 %igen Reduzierung der Clearance. Eine Dosisanpassung ist bei eingeschränkter Leberfunktion nur bei gleichzeitiger Einschränkung der Nierenfunktion erforderlich.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktionstoxizität, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat, mikrokristalline Cellulose, hochdisperses Siliciumdioxid, Maisstärke, Talkum, Magnesiumstearat (Ph.Eur.), Hypromellose, Titandioxid (E171), Macrogol 4000, Natriumcitrat 2 H₂O.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVD- oder PVC/PVDC-Blisterstreifen, versiegelt mit einer Aluminiumfolie, in einer Faltschachtel.

Packung mit 20 Filmtabletten

Packung mit 50 Filmtabletten

Packung mit 100 Filmtabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

KSK-Pharma Vertriebs AG

Finkenstr. 1

76327 Berghausen

Telefon: 0721 / 20 19 0 - 0

Telefax: 0721 / 20 19 0 - 11

Mitvertrieb:

Zentiva Pharma GmbH

65927 Frankfurt am Main

Telefon: 0800 53 53 010

Telefax: 0800 53 53 011

8. ZULASSUNGSNUMMER

52953.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 11. Mai 2004

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 31. Oktober 2008

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2021

11. VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Apothekenpflichtig