

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ratioAllerg - Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Filmtablette enthält 10 mg Cetirizindihydrochlorid.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 66,4 mg Lactose-Monohydrat
1 Filmtablette enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) (enthalten in Croscarmellose-Natrium).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Weiß bis fast weiß, runde, bikonvexe Filmtablette mit einseitiger Bruchkerbe

Die Tablette kann 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 zweimal täglich (eine halbe Tablette zweimal täglich).

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren

10 mg einmal täglich (1 Tablette).

Die Tabletten sind unzerkaut mit einem Glas Flüssigkeit einzunehmen.

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-Verhältnisses 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 (CL_{cr}) des Patienten in ml/min abgeschätzt werden. Die CL_{cr} in ml/min kann aus der Serum-Kreatinin-Konzentration (mg/dl) nach folgender Formel bestimmt werden:

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

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	< 10	Kontraindiziert
Niereninsuffizienz – dialysepflichtige Patienten		

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 bzw. Überempfindlichkeit in der Anamnese 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 geboten bei Patienten mit prädisponierenden Faktoren für Harnverhalt (z.B. Rückenmarksläsion, Prostatahyperplasie), da Cetirizin das Risiko für Harnverhalt erhöhen kann.

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

Hauttests für Allergien werden durch Antihistaminika gehemmt, daher ist eine Wash-out Periode (von 3 Tagen) vor deren Anwendung erforderlich.

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

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten ratioAllerg-Filmdoubletten nicht einnehmen.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Filmdoublette, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

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 Probennahme bzw. vom Zeitpunkt nach der Verabreichung entspricht die Konzentration in der Muttermilch 25 bis 90 % 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, Schlaf latenz 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 diesen 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 Cetirizindihydrochlorid-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)
<i>Körper als Ganzes – allgemeine Störungen</i> Müdigkeit	1,63 %	0,95 %
<i>Erkrankungen des zentralen und peripheren Nervensystems</i> Schwindel Kopfschmerzen	1,10 % 7,42 %	0,98 % 8,07 %
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes</i> Abdominalschmerzen Mundtrockenheit Übelkeit	0,98 % 2,09 % 1,07 %	1,08 % 0,82 % 1,14 %
<i>Psychische Erkrankungen</i> Schläfrigkeit	9,63 %	5,00 %
<i>Erkrankungen der Atemwege</i> 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)
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes</i> Diarrhoe	1,0 %	0,6 %
<i>Psychische Erkrankungen</i> Schläfrigkeit	1,8 %	1,4 %
<i>Erkrankungen der Atemwege</i> Rhinitis	1,4 %	1,1 %
<i>Körper als Ganzes – allgemeine Störungen</i> Müdigkeit	1,0 %	0,3 %

Erfahrungen seit der Markteinführung

Neben den Nebenwirkungen, die im Rahmen klinischer Studien gemeldet wurden, wurden auch Nebenwirkungen nach Markteinführung berichtet

Nebenwirkungen werden entsprechend den Organklassen des MedDRA Systems beschrieben. Die Häufigkeiten werden wie folgt definiert: Sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$ bis $<1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $<1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $<1/1.000$), sehr selten ($<1/10.000$), 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

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:

Nicht bekannt: gesteigerter Appetit

Psychiatrische Erkrankungen:

Gelegentlich: Agitiertheit

Selten: Aggression, Verwirrtheit, Depression, Halluzinationen, Schlaflosigkeit

Sehr selten: Tics

Nicht bekannt: Suizidgedanken

Erkrankungen des Nervensystems:

Häufig: Kopfschmerzen, Schwindel, Somnolenz¹

Gelegentlich: Parästhesie

Selten: Konvulsionen

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

Nicht bekannt: Amnesie, Beeinträchtigung des Gedächtnisses

Augenerkrankungen:

Sehr selten: Akkommodationsstörungen, verschwommenes Sehen, Okulogyration

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths:

Nicht bekannt: Vertigo

Herzerkrankungen:

Selten: Tachykardie

Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes:

Häufig: Mundtrockenheit, Übelkeit

Gelegentlich: Bauchbeschwerden, Diarrhoe¹

Leber- und Gallenerkrankungen:

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

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Gelegentlich: Pruritus, Ausschlag

Selten: Urtikaria

Sehr selten: Angioödem (Quincke-Ödem), fixes Arzneimittelexanthem

Nicht bekannt: akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP)

Erkrankungen der Nieren und Harnwege:

Sehr selten: Dysurie, Enuresis

Nicht bekannt: Harnverhalt

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:

Häufig: Fatigue¹
Gelegentlich: Asthenie, Unwohlsein
Selten: Ödeme

Untersuchungen:

Selten: Gewichtszunahme

¹ auch bei Kindern in placebo-kontrollierten klinischen Studien aufgetreten

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 direkt über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

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 Tagsdosis 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

Kern:

Lactose-Monohydrat
mikrokristalline Cellulose
hochdisperses Siliciumdioxid
Croscarmellose-Natrium
Magnesiumstearat

Überzug:

Titandioxid (E 171)
Hypromellose
Macrogol 400

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

PVC/PVDC/Aluminium-Blisterpackungen zu 10 und 20 Stück.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

TEVA B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Niederlande
Tel.Nr.: +43/1/97007-0
Fax-Nr.: +43/1/97007-66
e-mail: info@ratiopharm.at

8. ZULASSUNGSNUMMER

1-24502

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 03. Mai 2002
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 23. März 2011

10. STAND DER INFORMATION

12.2019

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezeptfrei, apothekenpflichtig