

2. juni 2020

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Vialerg, filmovertrukne tabletter**

**0. D.SP.NR.**

28404

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Vialerg

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver filmovertrukket tablet indeholder 10 mg cetirizindihydrochlorid.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

En filmovertrukket tablet indeholder 65 mg lactosemonohydrat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Filmovertrukne tabletter

Hvid til råhvid, filmovertrukket, kapselformet tablet (10×4 mm), med delekærv på den ene side og mærket "10" på den anden side.

Tabletten kan deles i to lige store doser.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Cetirizindihydrochlorid 10 mg filmovertrukne tabletter er indiceret til voksne og pædiatriske patienter fra 6 år:

* til lindring af nasale og okulære symptomer af sæsonbetinget og helårs allergisk rhinitis.
* til lindring af symptomer på kronisk idiopatisk urticaria.

**4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

Dosering

10 mg én gang daglig (1 tablet).

Særlige populationer

*Ældre*

Data tyder ikke på, at det er nødvendigt at justere dosis hos ældre patienter, forudsat at nyrefunktionen er normal.

*Nedsat nyrefunktion*

Der foreligger ikke data, som dokumenterer effekt/sikkerhedsforholdet hos patienter med nedsat nyrefunktion. Da cetirizin overvejende elimineres renalt (se pkt. 5.2), skal dosisintervallerne i de tilfælde, hvor ingen anden behandling kan anvendes, tilpasses individuelt i forhold til nyrefunktionen. Se nedenstående skema og juster dosis som anvist. For at anvende doseringstabellen er det nødvendigt at beregne patientens kreatinin-clearance (CLcr) i ml/min. CLcr (ml/min) kan beregnes ud fra bestemmelse af serum-kreatinin (mg/dl) ud fra følgende formel:



CLcr =

Dosisjusteringer for voksne patienter med nedsat nyrefunktion

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Gruppe** | **Kreatinin-clearance (ml/min)** | **Dosis og frekvens** |
| **Normal** | ≥ 80 | 10 mg en gang daglig |
| **Mild** | 50 – 79 | 10 mg en gang daglig |
| **Moderat** | 30 – 49 | 5 mg en gang daglig |
| **Alvorlig** | < 30 | 5 mg en gang hver 2. dag |
| **Terminalstadiet af nyresygdom - Patienter i dialyse** | < 10 | Kontraindiceret |

*Nedsat leverfunktion*

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter, som udelukkende har nedsat leverfunktion.

Dosisjustering anbefales hos patienter med nedsat leverfunktion og nedsat nyrefunktion (se "Nedsat nyrefunktion" ovenfor).

*Pædiatrisk population*

Anvendelse af tabletformulering anbefales ikke til børn under 6 år, da denne formulering ikke muliggør hensigtsmæssig dosisjustering.

Børn fra 6 til 12 år: 5 mg to gange daglig (½ tablet to gange daglig).

Unge over 12 år: 10 mg én gang daglig (1 tablet).

Hos pædiatriske patienter, som lider af nedsat nyrefunktion, skal dosis justeres individuelt under hensyntagen til patientens renale clearance, alder og kropsvægt.

Administration

Tabletterne skal synkes med et glas væske.

**4.3 Kontraindikationer**

* Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1 eller over for hydroxyzin eller piperazinderivater.
* Patienter med alvorligt nedsat nyrefunktion med kreatinin-clearance mindre end 10 ml/min.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Der er ikke påvist klinisk signifikante interaktioner med alkohol ved terapeutiske doser (ved blodalkoholkoncentration på 0,5 g/l). Dog tilrådes forsigtighed ved samtidig indtagelse af alkohol.

Forsigtighed bør udvises hos patienter med prædisponerede faktorer for urinretention (f.eks. læsion af rygmarven, prostatahyperplasi) da cetirizin kan øge risikoen for urinretention.

Forsigtighed tilrådes til epileptiske patienter og til patienter, som har risiko for krampeanfald.

Virkningen af allergitest i huden hæmmes af antihistaminer, og en udvaskningsperiode (på 3 dage) er nødvendig, før de udføres.

Bør ikke anvendes til patienter med hereditær galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

Der kan forekomme kløe og/eller urticaria, når behandlingen med cetirizin seponeres, også selvom disse symptomer ikke var til stede før initiering af behandlingen. I nogle tilfælde kan symptomerne være udtalte og det kan være nødvendigt at genoptage behandlingen. Symptomerne bør forsvinde, når behandlingen genoptages.

Pædiatrisk population

Anvendelse af tabletformulering anbefales ikke til børn under 6 år, da denne formulering ikke muliggør hensigtsmæssig dosisjustering. Det anbefales, at anvende en certirizin-formulering, der er beregnet til børn.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

På grund af cetirizins farmakokinetiske og farmakodynamiske egenskaber og toleranceprofil forventes der ikke interaktioner med dette antihistamin. Faktisk blev der hverken rapporteret farmakodynamiske eller signifikante farmakokinetiske interaktioner i lægemiddel-lægemiddel-interaktionsundersøgelser, især ikke med pseudoephedrin eller theophyllin (400 mg daglig).

Absorption af cetirizin reduceres ikke ved samtidig fødeindtagelse, selvom absorptions­hastigheden er reduceret.

Hos følsomme patienter kan samtidig anvendelse af alkohol eller andre CNS-depressiva medføre yderligere reduktion af opmærksomhed og svække præstationsevnen, selvom cetirizin ikke potenserer effekten af alkohol (0,5 g/l plasmaniveau).

**4.6 Graviditet og amning**

Graviditet

Prospektivt indsamlede data for cetirizin tyder ikke på maternel eller føtal/embryonal toksicitet over baggrundsniveauer.

Dyrestudier viser ikke direkte eller indirekte skadelige virkninger for graviditet, embryoets/fostrets udvikling, fødsel eller den postnatale udvikling. Der bør udvises forsigtighed ved ordination til gravide kvinder.

Amning

Cetirizin udskilles i modermælk. En risiko for bivirkninger hos spædbørn, der ammes, kan ikke udelukkes. Cetirizin udskilles i human mælk i koncentrationer, som udgør 25% - 90% målt i plasma, afhængigt af prøveudtagningstidspunkt efter administration. Derfor bør der udvises forsigtighed ved ordination af cetirizin til ammende kvinder.

Fertilitet

Der er begrænsede data tilgængelige vedrørende human fertilitet, men der er ikke påvist sikkerhedsrisici.

Dyrestudier har ikke vist sikkerhedsrisici vedrørende human reproduktion.

**4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Objektive målinger af køreevne, søvnlatens og samlebåndsarbejde har ikke vist påvirkninger af klinisk relevans ved anvendelse af den anbefalede dosis på 10 mg. Dog skal patienter, som oplever døsighed, afholde sig fra at føre motorkøretøj, udføre potentielt farlige aktiviteter eller betjene maskiner. De bør ikke overskride den anbefalede daglige dosis og bør tage hensyn til deres respons på lægemidlet.

**4.8 Bivirkninger**

Kliniske studier

* *Oversigt*

Kliniske studier har vist, at cetirizin ved den anbefalede dosis har mindre alvorlige bivirkninger på CNS, herunder døsighed, træthed, svimmelhed og hovedpine. I nogle tilfælde er der rapporteret om paradoksal stimulation af CNS.

Selvom cetirizin er en selektiv perifer H1-receptor-antagonist og stort set ikke har antikolinerg aktivitet, er der rapporteret isolerede tilfælde af vandladningsbesvær, akkommodationsforstyrrelse og mundtørhed.

Der er rapporteret tilfælde af unormal leverfunktion med forhøjede leverenzymer ledsaget af forhøjet bilirubin. Dette forsvinder for det meste ved seponering af behandlingen med cetirizindihydrochlorid.

* *Liste over bivirkninger*

Dobbeltblinde, kontrollerede kliniske forsøg, som sammenlignede cetirizin med placebo eller andre antihistaminer ved den anbefalede dosis (10 mg daglig for cetirizin) med tilgængelige kvantitative sikkerhedsdata, omfattede mere end 3200 personer, som fik cetirizin.

Ud fra denne pooling, blev der i placebokontrollerede forsøg rapporteret følgende bivirkninger for cetirizin 10 mg med hyppigheder på 1,0 % eller derover:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Bivirkning**  **(WHO-ART)** | | **Cetirizin 10 mg**  **(n = 3260)** | **Placebo**  **(n = 3061)** |
| *Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet*  Træthed | 1,63 % | | 0,95 % |
| Nervesystemet Svimmelhed Hovedpine | 1,10 % 7,42 % | | 0,98 % 8,07 % |
| Mave-tarm-kanalen Mavesmerter Mundtørhed Kvalme | 0,98 % 2,09 % 1,07 % | | 1,08 % 0,82 % 1,14 % |
| Psykiske forstyrrelser Døsighed | 9,63 % | | 5,00 % |
| Luftveje, thorax og mediastinum Pharyngitis | 1,29 % | | 1,34 % |

Selvom forekomsten af døsighed var statistisk mere almindelig end ved placebo, var den mild til moderat i størstedelen af tilfældene. Objektive undersøgelser, som blev påvist ved andre studier, viste, at almindelige dagligdagsaktiviteter ikke blev påvirket hos raske, unge frivillige forsøgspersoner ved den anbefalede dosis.

Pædiatrisk population

Bivirkninger med en hyppighed på mindst 1 % hos børn fra 6 måneder til 12 år, som deltog i placebokontrollerede kliniske forsøg, er:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Bivirkninger**  **(WHO-ART)** | **Cetirizin 10 mg**  **(n = 1656)** | **Placebo**  **(n = 1294)** |
| Mave-tarm-kanalen Diarre | 1,0 % | 0,6 % |
| Psykiske forstyrrelser Døsighed | 1,8 % | 1, 4 % |
| Luftveje, thorax og mediastinum Rhinitis | 1,4 % | 1,1 % |
| *Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet* Træthed | 1,0 % | 0,3 % |

Erfaring efter markedsføring

Foruden de bivirkninger, som blev rapporteret under de kliniske studier og som er anført ovenfor, blev følgende bivirkninger rapporteret efter markedsføring.

Bivirkninger er angivet efter systemorganklasse i henhold til MedDRA-databasen, og anslået hyppighed er baseret på erfaringer efter markedsføring.

Hyppigheden defineres som følger: Meget almindelig (≥1/10); almindelig (≥1/100 til <1/10); ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100); sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000); meget sjælden (<1/10.000); ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra tilgængelige data).

*Blod og lymfesystem*

Meget sjælden: Trombocytopeni

*Immunsystemet*

Sjælden: Overfølsomhed

Meget sjælden: Anafylaktisk shock

*Metabolisme og ernæring*

Ikke kendt: Øget appetit

*Psykiske forstyrrelser*

Ikke almindelig: Agitation

Sjælden: Aggression, konfusion, depression, hallucinationer, søvnløshed

Meget sjælden: Tics

Ikke kendt: Selvmordsforestillinger, mareridt.

*Nervesystemet*

Ikke almindelig: Paræstesier

Sjælden: Kramper

Meget sjælden: Smagsforstyrrelser, synkope, tremor, dystoni, dyskinesi

Ikke kendt: Amnesi, hukommelsessvækkelse

*Øjne*

Meget sjælden: Akkomodationsforstyrrelse, sløret syn, okulogyr krise

*Øre og labyrint*

Ikke kendt: Vertigo

*Hjerte*

Sjælden: Takykardi

*Mave-tarm-kanalen*

Ikke almindelig: Diarre

*Lever og galdeveje*

Sjælden: Unormal leverfunktion (forhøjede transaminaser, alkalisk fosfatase, gamma GT og bilirubin)

Ikke kendt: hepatitis

*Hud og subkutane væv*

Ikke almindelig: Kløe, udslæt

Sjælden: Urticaria

Meget sjælden: Angioneurotisk ødem, fikseret lægemiddeludslæt

Ikke kendt: Akut generaliseret eksantematøs pustulose

*Knogler, led, muskler og bindevæv*

Ikke kendt: Artralgi

*Nyrer og urinveje*

Meget sjælden: Dysuri, enuresis

Ikke kendt: Urinretention

*Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet*

Ikke almindelig: Asteni, utilpashed

Sjælden: Ødem

*Undersøgelser*

Sjælden: Vægtøgning

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Der er rapporteret om pruritus (intens kløe) og/eller urticaria efter seponering af behandlingen med ceritizin.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Symptomer

Symptomer på overdosering er hovedsageligt associeret med virkninger på CNS eller med virkninger, som kunne tyde på en antikolinerg effekt.

Bivirkninger, som er rapporteret efter indtagelse af mindst 5 gange den anbefalede daglige dosis, er: konfusion, diarre, svimmelhed, træthed, hovedpine, utilpashed, mydriasis, kløe, rastløshed, sedation, døsighed, stupor, takykardi, tremor og urinretention.

Behandling

Der findes ingen specifik antidot til cetirizin.

I tilfælde af overdosering anbefales symptomatisk eller støttende behandling. Maveskylning bør overvejes, når indtagelse af lægemidlet er sket for nylig.

Cetirizin elimineres ikke effektivt ved hæmodialyse.

**4.10 Udlevering**

HF

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.0 Terapeutisk klassifikation**

ATC-kode: R 06 AE 07. Antihistamin til systemisk anvendelse, piperazinderivater.

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Virkningsmekanisme

Cetirizin, en human metabolit af hydroxycin, er en potent og selektiv perifer H1-receptor-antagonist. *In vitro*-undersøgelser omhandlende receptorbinding har ikke vist nogen målbar affinitet for andre receptorer end H1-receptorer.

Farmakodynamisk virkning

Ud over H1-receptorblokerende virkning har cetirizin vist antiallergiske egenskaber: Ved en dosis på 10 mg en eller to gange daglig hæmmer det migrationen af eosinofile celler i hud og conjunctiva hos atopiske personer, som bliver udsat for allergen provokation.

Klinisk virkning og sikkerhed

Undersøgelser med raske frivillige viste, at cetirizin ved doser på 5 og 10 mg hæmmede hudreaktioner med vabler og blussen. Disse hudreaktioner fremkaldes ved meget høje histaminkoncentrationer, men om der er sammenhæng med virkningen, er ikke fastlagt.

I en 6-ugers placebokontrolleret undersøgelse med 186 patienter med både allergisk rhinitis og mild til moderat astma forbedrede cetirizin 10 mg en gang daglig rhinitissymptomerne og påvirkede ikke lungefunktionen. Dette studie understøtter sikkerheden ved administrering af cetirizin til allergiske patienter med mild til moderat astma.

I en placebokontrolleret undersøgelse, hvor cetirizin blev givet i en høj daglig dosis på 60 mg i 7 dage, sås der ikke signifikant forlængelse af QT-intervallet.

Det er påvist, at cetirizin forbedrer livskvaliteten hos patienter med helårs og sæsonbetinget allergisk rhinitis, når det administreres ved den anbefalede dosis.

Pædiatrisk population

I en 35-dages undersøgelse med børn mellem 5 og 12 år blev der ikke fundet tolerans over for virkningen af antihistamin (suppression af vabler og blussen). Når behandlingen stoppes efter gentagne administrationer af cetirizin, vil huden genvinde den normale aktivitet mod histamin inden for 3 dage.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Steady state peak-plasmakoncentrationerne er ca. 300 ng/ml og nås inden for 1,0± 0,5 time. Fordelingen af farmakokinetiske parametre, såsom peak-plasmakoncentration (Cmax) og areal under kurven (AUC) er unimodal.

Absorptionsgraden af cetirizin reduceres ikke ved samtidig indtagelse af føde, imidlertid reduceres absorptionshastigheden. Biotilgængeligheden er ens, når cetirizin administreres som opløsning, kapsler eller tabletter.

Fordeling

Det tilsyneladende distributionsvolumen er 0,50 l/kg. Proteinbindingen af cetirizin i plasma er 93± 0,3 %. Cetirizin modificerer ikke proteinbindingen af warfarin.

Biotransformation

Cetirizin undergår kun ubetydelig første-passage metabolisering.

Elimination

Den terminale halveringstid er ca. 10 timer, og der er ikke observeret akkumulation af cetirizin ved doser på 10 mg dagligt i 10 dage. Omkring to tredjedele af dosis udskilles uomdannet i urinen.

Linearitet/non-linearitet

Cetirizin udviser lineær kinetik inden for dosisområdet 5 til 60 mg.

*Nedsat nyrefunktion*

Lægemidlets farmakokinetik var ens hos patienter med let nedsat nyrefunktion (kreatinin-clearance større end 40 ml/min) og hos raske frivillige. Patienter med moderat nedsat nyrefunktion havde 3 gange så lang halveringstid og et fald i clearance på 70 % sammenlignet med raske frivillige.

Patienter i hæmodialyse (kreatinin-clearance mindre end 7 ml/min), som fik en enkelt peroral cetirizindosis på 10 mg, havde 3 gange så lang halveringstid og et fald i clearance på 70 % sammenlignet med normale. Cetirizin blev ikke fjernet effektivt ved hæmodialyse. Dosisjustering er nødvendig hos patienter med moderat til alvorligt nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2).

*Nedsat leverfunktion*

Patienter med kronisk leversygdom (hepatocellulær, kolestatisk og biliær cirrhose), som fik en enkeltdosis cetirizin på 10 eller 20 mg, havde en 50 % stigning i halveringstiden samt et fald på 40 % i clearance sammenlignet med raske personer.

Dosisjustering er kun nødvendig hos patienter med nedsat leverfunktion, hvis de samtidig har nedsat nyrefunktion.

*Ældre*

Halveringstiden blev øget med 50 % og clearance blev nedsat med 40 % hos 16 ældre personer sammenlignet med yngre personer efter en enkeltdosis på 10 mg. Faldet i clearance af cetirizin hos frivillige ældre viste sig at være relateret til deres nedsatte nyrefunktion.

*Pædiatrisk population*

Halveringstiden af cetirizin var ca. 6 timer hos børn på 6-12 år og 5 timer hos børn på 2-6 år. Hos spædbørn og småbørn på 6 til 24 måneder er halveringstiden reduceret til 3,1 time.

**5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

De prækliniske data viser ingen særlig risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet, karcinogenicitet og reproduktionstoksicitet.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Tabletkerne

Lactosemonohydrat

Majsstivelse

Majsstivelse, pregelatineret

Magnesiumstearat

Talcum

Filmovertræk

Hypromellose

Macrogol 6000

Titandioxid (E171)

Talcum

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

3 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

PVC-Aluminium blister.

Pakningsstørrelser: 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100, 120 og 150 filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Orifarm Generics A/S

Energivej 15

5260 Odense S

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

50889

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

7. august 2013

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

2. juni 2020