

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS
Cetirizin Sandoz® 1 mg/ml Sirup

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG
1 ml Sirup enthält 1 mg Cetirizindihydrochlorid.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM
Sirup

Klare, farblose Lösung mit Bananengeschmack

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Bei Erwachsenen und Kindern ab 2 Jahren

- Cetirizin ist angezeigt zur Linderung von nasalen und okularen Symptomen bei saisonaler und perennierender allergischer Rhinitis
- Cetirizin ist angezeigt zur Linderung von Symptomen bei chronischer idiopathischer Urtikaria

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Kinder von 2 bis 6 Jahren

2,5 mg zweimal täglich (2,5 ml Lösung zum Einnehmen zweimal täglich [ein halber Messlöffel zweimal täglich])

Kinder von 6 bis 12 Jahren

5 mg zweimal täglich (5 ml Lösung zum Einnehmen zweimal täglich [ein ganzer Messlöffel zweimal täglich])

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren

10 mg einmal täglich (10 ml Lösung zum Einnehmen [2 ganze Messlöffel])

Die Lösung kann unverdünnt eingenommen werden.

Ältere Menschen

Die Daten deuten nicht darauf hin, dass die Dosis bei älteren Menschen – soweit die Nierenfunktion unauffällig ist – reduziert werden muss.

Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Niereninsuffizienz

Daten, die das Wirksamkeits-/Sicherheitsverhältnis 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 folgen-

den 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 erwachsenen 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 Niereninsuffizienz - 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 sonstigen Bestandteile, die in Abschnitt 6.1 aufgelistet sind, Hydroxyzin oder andere Piperazin-Derivate
- Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz mit einer Kreatinin-Clearance unter 10 ml/min
- Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz sollten Cetirizin 1 mg/ml Lösung zum Einnehmen nicht einnehmen.

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 Krampfbeugung angezeigt.

Aufgrund der Menge einiger Bestandteile in der Formulierung wird die Anwendung des Produktes bei Kindern unter 2 Jahren nicht empfohlen.

Vor der Durchführung von Hauttests zur Diagnose von Allergien ist eine Auswaschphase (von 3 Tagen) erforderlich, da die Anwendung von Antihistaminen die Hautreaktion unterdrückt.

Dieses Arzneimittel enthält 315 mg Sorbitol pro ml, entsprechend 79 mg Fructose pro ml. Deshalb sollte es bei Patienten mit der selten vorkommenden, erblichen Fructoseintoleranz nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Dieses Arzneimittel enthält Glycerol, das Kopfschmerzen, Magenverstimmung und Durchfall verursachen kann.

Dieses Arzneimittel enthält Methyl (4-hydroxybenzoat) und Propyl (4-hydroxybenzoat), die allergische Reaktionen verursachen können (möglicherweise verzögert).

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 Resorptionsschwindigkeit 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 Verschreibung an schwangere Frauen ist Vorsicht geboten.

Stillzeit

Cetirizin tritt beim Menschen in Konzentrationen in die Muttermilch über, die 0,25 bis 0,9 von denjenigen betragen, die im Plasma gemessen werden, in Abhängigkeit von der Zeit der Messung nach der Verabreichung. Bei der Verschreibung von Cetirizin an stillende Frauen ist daher 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 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 3.200 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 placebokontrollierten Studien die

folgende Inzidenz von Nebenwirkungen für Cetirizin 10 mg mit einer Häufigkeit von 1,0 % oder mehr berichtet: siehe Tabelle 1.

Tabelle 1

Nebenwirkung (WHO-ART)	Cetirizin 10 mg (n = 3.260)	Placebo (n = 3.061)
<u>Körper als Ganzes</u> - <u>allgemeine Störungen</u> Müdigkeit	1,63 %	0,95 %
<u>Erkrankungen des zentralen und peripheren Nervensystems</u> Schwindel Kopfschmerzen	1,10 % 7,42 %	0,98 % 8,07 %
<u>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</u> Abdominalschmerzen Mundtrockenheit Übelkeit	0,98 % 2,09 % 1,07 %	1,08 % 0,82 % 1,14 %
<u>Psychiatrische Erkrankungen</u> Schläfrigkeit	9,63 %	5,00 %
<u>Erkrankungen der Atemwege</u> Pharyngitis	1,29 %	1,34 %

Tabelle 2

Nebenwirkung (WHO-ART)	Cetirizin (n = 1.656)	Placebo (n = 1.294)
<u>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</u> Diarrhö	1,0 %	0,6 %
<u>Psychiatrische Erkrankungen</u> Schläfrigkeit	1,8 %	1,4 %
<u>Erkrankungen der Atemwege</u> Rhinitis	1,4 %	1,1 %
<u>Körper als Ganzes</u> - <u>allgemeine Störungen</u> Müdigkeit	1,0 %	0,3 %

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 Alltagsfähigkeiten unbeeinträchtigt bleiben.

Unerwünschte Arzneimittelreaktionen mit Häufigkeiten von 1 % oder mehr bei Kindern im Alter von 6 Monaten bis 12 Jahren in placebokontrollierten klinischen oder klinisch-pharmakologischen Studien waren: siehe Tabelle 2.

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.

Nebenwirkungen sind gemäß den MedDRA-Systemorganklassen und durch geschätzte Häufigkeiten, die auf der Postmarketing-Erfahrung basieren, beschrieben.

Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert:

Sehr häufig (≥ 1/10)
Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)
Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)
Selten (≥ 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

Psychiatrische Erkrankungen

Gelegentlich: Agitiertheit

Selten: Aggression, Verwirrtheit, Depression, Halluzinationen, Schlaflosigkeit

Sehr selten: Tic

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

Herzkrankungen

Selten: Tachykardie

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Gelegentlich: Diarrhö

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

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, Diarrhö, 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
ATC-Code: R06AE07

Cetirizin, beim Menschen ein Metabolit von Hydroxyzin, ist ein wirksamer und selektiver 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, placebokontrollierten 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 placebokontrollierten 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 perennierender 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 ± 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 ± 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 oder Karzinogenität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Essigsäure 99 %
Glycerol
Methyl (4-hydroxybenzoat) (E 218)
Natriumacetat
Propyl (4-hydroxybenzoat) (E 216)
Propylenglycol
Saccharin-Natrium
Sorbitol-Lösung 70 % (nicht kristallisierend) (E 420)
Gereinigtes Wasser
Bananenaroma

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Im geschlossenen Behältnis: 3 Jahre
Nach Anbruch: 12 Wochen

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

75 ml

Braunglasflaschen (Typ III), Inhalt 75 ml Cetirizin Sandoz 1 mg/ml Sirup; die Flaschen sind mit einem kindersicheren Schraubverschluss aus PP und LDPE verschlossen. Den Flaschen werden 5 ml-Messlöffel aus Polystyrol beigelegt. Eine Flasche wird zusammen mit einem Messlöffel in eine Faltschachtel verpackt.

150 ml

Braunglasflaschen (Typ III), Inhalt 150 ml Cetirizin Sandoz 1 mg/ml Sirup oder Bündelpackungen mit 2 Braunglasflaschen (Typ III), Inhalt 2 x 75 ml Cetirizin Sandoz 1 mg/ml Sirup; die Flaschen sind mit einem kindersicheren Schraubverschluss aus PP und LDPE verschlossen. Den Flaschen werden 5 ml-Messlöffel aus Polystyrol beigelegt. Eine Flasche wird zusammen mit einem Messlöffel in eine Faltschachtel verpackt.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Sandoz Pharmaceuticals GmbH
Raiffeisenstraße 11
83607 Holzkirchen

8. ZULASSUNGSNUMMER

52663.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

01.02.2002/07.05.2007

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2012

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Apothekenpflichtig