

## **POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## 1. IME ZDRAVILA

Reactin 10 mg mehke kapsule

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Vsaka mehka kapsula vsebuje 10 mg cetirizinijevega diklorida.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1. Zdravilo vsebuje največ 19,3 mg sorbitola na kapsulo.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

kapsula, mehka

Vsaka kapsula ima brezbarven do rahlo rumen, prozoren ovoj, v katerem je bistro, brezbarvno, viskozno polnilo. Na vsaki mehki želatinski kapsuli je s črnim črnilom izpisan logotip »C10«.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Reactin 10 mg mehke kapsule je indicirano za otroke, starejše od 12 let, mladostnike in odrasle:

- za lajšanje nosnih in očesnih simptomov sezonskega in celoletnega alergijskega rinitisa,
- za lajšanje simptomov kronične idiopatske koprivnice.

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odrasli in mladostniki, starejši od 12 let: 10 mg enkrat na dan (1 kapsula)

Kapsulo pogoltnite celo s kozarcem tekočine.

Starejši: podatki ne kažejo, da bi morali starejši bolniki odmerek zmanjšati, če je delovanje ledvic normalno.

Bolniki z zmerno do hudo okvaro ledvic: časovne intervale med odmerki je potrebno prilagoditi vsakemu posamezniku posebej glede na delovanje ledvic. S pomočjo spodnje preglednice se odmerek prilagodi, kot je navedeno. Za uporabo preglednice za določanje odmerkov je potrebno predhodno oceniti bolnikov očistek kreatinina ( $CL_{Cr}$ ) v ml/min.  $CL_{Cr}$  (ml/min) je mogoče oceniti z določitvijo koncentracije kreatinina v serumu (mg/dl) po spodnji formuli:

$$CL_{Cr} = \frac{[140 - \text{starost (leta)}] \times \text{teža (kg)}}{72 \times \text{kreatinin v serumu (mg / dl)}} \quad (\times 0,85 \text{ za ženske})$$

## Prilaganje odmerjanja pri odraslih bolnikih z okvaro ledvic

Skupina	Očistek kreatinina (ml/min)	Odmerek in pogostost uporabe
Normalno	≥80	10 mg enkrat na dan
Blago	50 – 79	10 mg enkrat na dan
Zmerno	30 – 49	5 mg enkrat na dan*
Hudo	< 30	5 mg enkrat na vsaka 2 dni*
Končna odpoved ledvic – Bolniki na dializi	< 10	kontraindicirana

\* Tega zdravila ni mogoče razdeliti na enaka dela za ustrezno prilagoditev odmerka pri bolnikih z okvaro ledvic.

Pri pediatričnih bolnikih z okvaro ledvic je treba odmerke prilagoditi na individualni osnovi, ob upoštevanju ledvičnega očistka bolnika ter njegove telesne teže.

Bolniki z okvaro jeter: odmerka ni potrebno prilagoditi za bolnike, ki imajo le okvaro jeter.

Bolniki z okvaro jeter in ledvic: odmerek je priporočljivo prilagoditi (glejte Bolniki z okvaro ledvic zgoraj).

### 4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na cetirizinijev diklorid, hidrokiszin, derivate piperazina, sojo, arašide ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Bolniki z zmerno do hudo okvaro ledvic, pri katerih je očistek kreatinina manjši od 50 ml/min (saj zdravila ni mogoče razdeliti na enaka dela za ustrezno prilagoditev odmerka).

### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Pri jemanju terapevtskih odmerkov se niso pokazale klinično pomembne interakcije z alkoholom (pri koncentraciji alkohola v krvi 0,5 g/l). Vendar se ob sočasnem uživanju alkohola priporoča previdnost.

Bolniki z obolenjem jeter in ledvic naj se pred uporabo zdravila posvetujejo z zdravnikom. Zdravnik bo odločil, ali je potreben drugačen odmerek.

Previdnost je potrebna pri bolnikih s predispozicijskimi dejavniki zastajanja urina (npr. lezije hrbtenjače, hiperplazija prostate), ker cetirizin lahko poveča tveganje za zadrževanje urina.

Pri bolnikih z epilepsijo in pri bolnikih s tveganjem za nastanek krčev se priporoča previdnost.

Antihistaminiki ovirajo izvajanje kožnih testov na alergije. Pred izvajanjem testov se zahteva obdobje izplavljanja zdravila iz telesa (3 dni).

To zdravilo vsebuje sorbitol (E420). Bolniki z redko dedno intoleranco za fruktozo ne smejo jemati tega zdravila.

Če simptomi vaše bolezni ne izginejo ali se poslabšajo, prenehajte z uporabo in se posvetujte z zdravnikom.

#### *Pediatrična populacija*

Uporaba zdravila v obliki kapsule ni priporočljiva pri otrocih, mlajših od 12 let, saj ta oblika zdravila ne omogoča ustrezne prilagoditve odmerka.

#### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Zaradi farmakokinetičnega in farmakodinamičnega profila ter profila tolerance cetirizina ni pričakovati interakcij s tem antihistaminikom. V izvedenih študijah medsebojnega delovanja z drugimi zdravili, še posebej s psevdoefedrinom ali teofilinom (400 mg/dan), niso poročali o farmakodinamičnih in pomembnih farmakokinetičnih interakcijah.

Obseg absorpcije cetirizina se zaradi hrane ne zmanjša, čeprav se zmanjša hitrost absorpcije.

#### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

To zdravilo se ne sme uporabljati med nosečnostjo ali dojenjem, razen če so potencialne koristi zdravljenja za mater večje od morebitnega tveganja za razvijajoči se zarodek ali doječega otroka.

##### **Nosečnost**

Za cetirizin je na voljo zelo malo kliničnih podatkov o nosečnicah, ki so bile izpostavljene zdravilu. Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih vplivov na nosečnost, razvoj zarodka/plodu, porod ali postnatalni razvoj. Pri predpisovanju zdravila nosečnicam je potrebna previdnost.

##### **Dojenje**

Cetirizin se izloča v materino mleko v koncentracijah, ki predstavljajo 25 % do 90 % tistih, izmerjenih v plazmi, odvisno od časa vzorčenja po uporabi. Zato je potrebna previdnost pri predpisovanju cetirizina doječim ženskam.

#### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji**

Objektivna merjenja sposobnosti vožnje, nagnjenosti k zaspanosti in storilnosti za tekočim trakom pri priporočenem odmerku 10 mg niso pokazala klinično pomembnih učinkov.

Bolniki, ki nameravajo voziti, se ukvarjati s potencialno nevarnimi aktivnostmi ali upravljati s stroji, ne smejo preseči priporočenega odmerka in morajo upoštevati svoj odziv na zdravilo.

Pri občutljivih bolnikih lahko sočasna uporaba alkohola ali drugih zaviralcev centralnega živčnega sistema dodatno zmanjša zbranost in poslabša delovno storilnost.

Pri vožnji motornega vozila ali upravljanju strojev je potrebna previdnost.

#### **4.8 Neželeni učinki**

Klinične študije so pokazale, da cetirizin pri jemanju priporočenih odmerkov povzroča manjše neželene učinke na centralni živčni sistem, na primer somnolenco, utrujenost, omotico in glavobol. V nekaterih primerih so poročali o presenetljivi stimulaciji centralnega živčnega sistema.

Čeprav je cetirizin selektivni antagonist perifernih receptorjev H<sub>1</sub> in nima opaznega antiholinergičnega delovanja, so poročali o posameznih primerih motenj mokrenja, motenj akomodacije očesa in pojava suhih ust.

Poročali so tudi o nenormalnem delovanju jeter s porastom encimov v jetrih in bilirubina. V glavnem so težave odpravljene s prenehanjem jemanja zdravila.

## Klinična preskušanja

Dvojno slepa, nadzorovana klinična preskušanja, v katerih so primerjali cetirizin s placebom ali drugimi antihistaminiki v priporočenih odmerkih (za cetirizin 10 mg na dan), za katere so na razpolago izmerjeni podatki o varnosti, so zajela več kot 3200 ljudi, ki so dobivali cetirizin.

Na osnovi podatkov, pridobljenih v s placebom nadzorovanih preskušanjih, so ugotovili, da so se pri uporabi 10 mg cetirizina pri 1,0 % ali več bolnikov pojavili naslednji neželeni dogodki:

Neželeni dogodek (WHO-ART)	Cetirizin 10 mg (n = 3260)	Placebo (n = 3061)
Telo kot celota – splošne težave utrujenost	1,63 %	0,95 %
Bolezni centralnega in perifernega živčnega sistema omotica glavobol	1,10 % 7,42 %	0,98 % 8,07 %
Bolezni prebavil bolečine v trebuhu suha usta slabost	0,98 % 2,09 % 1,07 %	1,08 % 0,82 % 1,14 %
Psihiatrične motnje somnia	9,63 %	5,00 %
Bolezni dihal faringitis	1,29 %	1,34 %

Čeprav je bila statistično somnolenca bolj pogosta pri cetirizinu kot pri placebu, je bila v večini primerov blaga do zmerna. Objektivni testi drugih študij so pokazali, da ob priporočenem dnevnem odmerku pri zdravih mladih prostovoljcih ni vpliva na vsakodnevne aktivnosti.

Pri 1 % ali več otrok, starih od 6 mesecev do 12 let, ki so bili vključeni v s placebom nadzorovane klinična preskušanja, so se pojavili naslednji neželeni učinki:

Neželeni učinki (WHO-ART)	Cetirizin (n = 1656)	Placebo (n = 1294)
Bolezni prebavil driska	1,0 %	0,6 %
Psihiatrične motnje somnia	1,8 %	1,4 %
Bolezni dihal rinitis	1,4 %	1,1 %
Telo kot celota – splošne težave utrujenost	1,0 %	0,3 %

## Izkušnje z zdravilom v obdobju trženja

Poleg neželenih reakcij, o katerih so poročali med kliničnimi študijami in ki so navedeni zgoraj, so v okviru izkušenj z zdravilom v obdobju trženja poročali tudi o naslednjih neželenih učinkih.

Neželeni učinki so opisani v skladu z MedDRA klasifikacijo organskih sistemov in pogostnost je ocenjena na podlagi postmarketinških izkušenj.

Navedene pogostnosti so definirane kot sledi: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ); pogosti ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); občasni ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); redki ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); zelo redki ( $< 1/10.000$ ); neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

*Bolezni krvi in limfatičnega sistema*

Zelo redki: trombocitopenija

*Bolezni imunskega sistema*

Redki: preobčutljivost

Zelo redki: anafilaktični šok

*Presnovne in prehranske motnje*

Neznana: povečan tek

*Psihiatrične motnje*

Občasni: agitacija

Redki: agresivnost, zmedenost, depresija, halucinacije, nespečnost

Zelo redki: trzaji

Neznana: samomorilne misli

*Bolezni živčevja*

Občasni: parestezija

Redki: krči

Zelo redki: motnje okušanja, distonija, diskinezija, sinkopa, tremor

Neznana: amnezija, motnje spomina

*Očesne bolezni*

Zelo redki: motnje akomodacije očesa, zamegljen vid, krožno obračanje očesnih zrkel, otekanje oči

*Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta*

Neznana: vrtoglavica

*Srčne bolezni*

Redki: tahikardija

*Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora*

Zelo redki: kašelj

*Bolezni prebavil*

Občasni: driska

*Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov*

Redki: nenormalno delovanje jeter (zvišanje transaminaz, alkalne fosfataze,  $\gamma$ -glutamilttransferaze in bilirubina)

*Bolezni kože in podkožja*

Občasni: pruritus, izpuščaji

Redki: urtikarija

Zelo redki: angionevrotični edem, z zdravilom povezane kožne erupcije

*Bolezni sečil*

Zelo redki: dizurija, enureza

Neznana: zadrževanje urina

### *Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije*

Občasni: astenija, slabo počutje

Redki: edem

Zelo redki: nenormalno počutje

### *Preiskave*

Redki: povečanje telesne mase

### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika

Center za zastrupitve

Zaloška cesta 2

SI-1000 Ljubljana

faks: + 386 (0)1 434 76 46

e-pošta: farmakovigilanca@kclj.si

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

### Simptomi

Simptomi, ki so jih opazili pri prevelikem odmerjanju cetirizina, so v glavnem povezani z učinki na centralni živčni sistem ali antiholinergičnimi učinki.

Po zaužitju najmanj petkratnega priporočenega dnevnega odmerka so poročali o pojavu neželenih učinkov, kot so: zmedenost, driska, omotica, utrujenost, glavobol, slabo počutje, midriaza, pruritus, nemir, sedacija, somnolenca, stupor, tahikardija, tremor in zastajanje urina.

### Ukrepi

Znanega specifičnega antidota za cetirizin ni.

V primeru prevelikega odmerjanja je priporočljivo simptomatsko ali podporno zdravljenje. Če je od zaužitja prevelikega odmerka minil kratek čas, je treba razmisliti o izpiranju želodca.

Z dializo cetirizina ni mogoče učinkovito odstraniti.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: derivati piperazina, ATC oznaka: R06A E07

Cetirizin, človeški presnovek hidrosizina, je močan in selektiven antagonist perifernih receptorjev H<sub>1</sub>. *In vitro* študije vezave na receptor niso pokazale merljive afinitete za druge receptorje razen za H<sub>1</sub>.

Cetirizin ima poleg antagonističnega delovanja na receptorj H<sub>1</sub> tudi protialergijski učinek: pri odmerku 10 mg enkrat ali dvakrat na dan zavira pozno fazo zbiranja eozinofilcev v koži in očesni veznici atopičnih oseb, podvrženih alergenom.

Študije na zdravih prostovoljcih so pokazale, da cetirizin v odmerkih po 5 in 10 mg močno zavira rdečino in oteklino, povzročeno z zelo veliko koncentracijo histamina, apliciranega v kožo, vendar povezava z učinkovitostjo ni dokazana.

V 35-dnevni študiji pri otrocih, starih od 5 do 12 let, niso ugotovili tolerance za antihistaminski učinek (zmanjšanje oteklina in rdečine) cetirizina. Po prenehanju večkratnega dajanja cetirizina koža v treh dneh ponovno privzame svoje normalno reagiranje na histamin.

V šesttedenski s placebom nadzorovani študiji, v katero je bilo vključenih 186 bolnikov z alergijskim rinitisom in sočasno blago do zmerno astmo, je 10 mg cetirizina enkrat na dan izboljšalo simptome rinitisa in ni spremenilo delovanja pljuč. Ta študija podpira varnost dajanja cetirizina bolnikom z alergijo in blago do zmerno astmo.

V s placebom nadzorovani študiji cetirizin, ki so ga sedem dni dajali v odmerku 60 mg na dan, ni povzročil statistično pomembnega podaljšanja QT intervala.

Ugotovili so, da cetirizin v priporočenih odmerkih izboljša kakovost življenja bolnikom s celoletnim in sezonskim alergijskim rinitisom

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

Največja plazemska koncentracija v stanju dinamičnega ravnovesja je približno 300 ng/ml in je dosežena v času  $1,0 \pm 0,5$  ure. Po 10-dnevnem jemanju dnevnega odmerka 10 mg cetirizina niso opazili njegovega kopičenja. Pri prostovoljcih je porazdelitev farmakokinetičnih parametrov, kot sta največja plazemska koncentracija ( $C_{max}$ ) in površina pod krivuljo (AUC), unimodalna.

Obseg absorpcije cetirizina se zaradi hrane ne zmanjša, čeprav se zmanjša njena hitrost. Obseg biološke uporabnosti je podoben, če se cetirizin jemlje v obliki raztopine, kapsul ali tablet.

Navidezni volumen porazdelitve je 0,50 l/kg. Vežava cetirizina na plazemske beljakovine je  $93 \pm 0,3$  %. Cetirizin ne spremeni vezave varfarina na beljakovine.

Cetirizin ni podvržen obsežni presnovi prvega prehoda skozi jetra. Približno dve tretjini odmerka se izločita nespremenjeni z urinom. Končna razpolovna doba je približno 10 ur.

Cetirizin ima linearno kinetiko v odmerkih od 5 do 60 mg.

### Posebne skupine bolnikov

*Starejši:* Po enkratnem peroralnem odmerku 10 mg se je pri 16 starejših oseb v primerjavi z zdravimi osebami razpolovna doba podaljšala za okoli 50 %, očistek pa zmanjšal za 40 %. Manjši očistek cetirizina pri teh starejših prostovoljcih je bil videti povezan z zmanjšanim delovanjem ledvic.

*Otroci, dojenčki in mlajši otroci:* Razpolovna doba cetirizina je bila pri otrocih, starih od 6 do 12 let, okoli 6 ur, pri otrocih, starih od 2 do 6 let, pa 5 ur. Pri dojenčkih in mlajših otrocih, starih od 6 do 24 mesecev, se je razpolovna doba skrajšala na 3,1 ure.

*Bolniki z okvaro ledvic:* Farmakokinetika zdravila je bila pri bolnikih z blago okvaro ledvic (očistek kreatinina večji od 40 ml/min) in zdravih prostovoljcih podobna. Pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic je bila razpolovna doba trikrat daljša, očistek pa 70 % manjši kot pri zdravih prostovoljcih.

Pri bolnikih na hemodializi (očistek kreatinina manjši od 7 ml/min), ki so dobili enkratni peroralni odmerek 10 mg cetirizina, je bila razpolovna doba trikrat daljša, očistek pa 70 % manjši kot pri zdravih osebah. Cetirizin se je s hemodializo slabo izločil. Pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro ledvic je potrebno prilagajanje odmerka (glejte poglavje 4.2).



*Bolniki z okvaro jeter:* Pri bolnikih s kronično boleznijo jeter (hepatocelularna, holestatična in biliarna ciroza), ki so dobili po 10 ali 20 mg cetirizina v obliki enkratnega odmerka, je bila razpolovna doba za 50 % daljša, očistek pa 40 % manjši kot pri zdravih osebah.

Prilagajanje odmerka je potrebno samo pri tistih bolnikih z okvaro jeter, ki imajo hkrati tudi okvaro ledvic.

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala in vpliva na sposobnost razmnoževanja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

#### **Vsaka kapsula vsebuje**

makrogol 600  
kalijev hidroksid 43% w/w  
povidon K30  
prečiščena voda

#### **Ovoj kapsule**

želatina  
sorbitol (E420)  
glicerol  
prečiščena voda  
lecitin  
srednjeveržni trigliceridi  
črno črnilo

#### **Sestavine črnega tiskarskega črnila**

propilenglikol  
črni železov oksid (E172)  
polivinil acetat ftalat  
makrogol 400  
amonijak

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

36 mesecev

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Zdravilo shranjujte pri temperaturi do 30°C.

## **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Pretisni omoti iz PVC/PE/PVdC ali PVC/PCTFE s po 7 kapsulami, zavarjeni z aluminijasto folijo in pakirani v kartonskih škatlah.

## **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET**

McNeil Products Ltd, c/o Johnson and Johnson, Foundation Park, Roxborough Way, Maidenhead, Berkshire SL6 3UG, Velika Britanija

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

H/11/01325/001 (7 kapsul v pretisnem omotu iz PVC/PE/PVdC)

H/11/01325/002 (7 kapsul v pretisnem omotu iz PVC/PCTFE)

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET**

Datum prve odobritve: 29.6.2011

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

14.10.2016