

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Cetirizin Lek 10 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 10 mg cetirizinijevega diklorida.

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 77,71 mg laktoze (v obliki monohidrata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Bele, ovalne z zarezo na eni strani.

Tableta se lahko deli na dva enaka odmerka.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Cetirizin Lek je indicirano pri odraslih in otrocih, starih 6 let in več:

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

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli in mladostniki, starejši od 12 let:

10 mg enkrat na dan (1 tableta)

Pediatrična populacija

Tablete se ne smejo uporabljati pri otrocih, mlajših od 6 let, saj ne omogočajo ustrezne prilagoditve odmerka.

Otroci, stari 6 do 12 let:

5 mg dvakrat na dan (polovica tablete dvakrat na dan)

Starejši bolniki:

Podatki ne kažejo, da bi bilo treba pri starejših osebah odmerok zmanjšati, če je njihovo delovanje ledvic normalno.

Ledvična okvara

Ni podatkov, s katerimi bi lahko potrdili razmerje med učinkovitostjo in varnostjo pri bolnikih z ledvično okvaro. Glede na to, da se cetirizin v glavnem izloča skozi ledvice (glejte poglavje 5.2) in če ni na voljo nobenega alternativnega zdravljenja, se mora odmerni interval prilagoditi posamezniku glede na ledvično funkcijo. V spodnji preglednici je navedeno prilagajanje odmerka. Za uporabo te preglednice je potrebno predhodno oceniti bolnikov očistek kreatinina (CL_{cr}) v ml/min. CL_{cr} v ml/min je mogoče oceniti iz koncentracije kreatinina v serumu (mg/dl) po formuli:

$$CL_{cr} = \frac{[140 - \text{starost(leta)}] \times \text{telesna masa(kg)}}{72 \times \text{konc. kreatinina v serumu (mg/dl)}} \quad (\times 0.85 \text{ za ženske})$$

Prilagoditev odmerka pri odraslih bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic

skupina	očistek kreatinina (ml/min)	odmerek in pogostnost
normalno delovanje ledvic	≥ 80	10 mg enkrat na dan
blaga ledvična okvara	50–79	10 mg enkrat na dan
zmerna ledvična okvara	30–49	5 mg enkrat na dan
huda ledvična okvara	< 30	5 mg enkrat na vsaka 2 dni
končna ledvična odpoved - bolniki na dializi	< 10	kontraindicirano

Pri otrocih z ledvično okvaro je potrebno odmerek prilagoditi posamezniku in pri tem upoštevati bolnikov ledvični očistek, njegovo starost in njegovo telesno maso.

Jetrna okvara

Odmerka ni potrebno prilagoditi za bolnike, ki imajo samo jetrno okvaro. Pri bolnikih z jetrno in ledvično okvaro je priporočljivo prilagoditi odmerek (glejte zgoraj »Ledvična okvara«).

Način uporabe:

Tablete je treba zaužiti s kozarcem tekočine.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na zdravilno učinkovino, hidroksizin, kateri koli derivat piperazina ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Bolniki s hudo ledvično okvaro z očistkom kreatinina manj kot 10 ml/min.

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 pa ob sočasnem uživanju alkohola priporočamo previdnost.

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

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

Antihistaminiki ovirajo rezultate odziva kožnih testov na alergije. Pred izvajanjem testov se zahteva obdobje čiščenja telesa (3 dni).

Pruritus in/ali urtikarija se lahko pojavita, ko prenehamo z jemanjem cetirizina, čeprav pred začetkom zdravljenja nista bila prisotna. V nekaterih primerih sta lahko simptoma intenzivna in je zaradi njiju potreben ponoven začetek zdravljenja. Simptoma morata ob ponovnem začetku zdravljenja izzveneti.

Pediatrična populacija

Pri otrocih, mlajših od 6 let, ni priporočljiva uporaba filmsko obloženih tablet, ker ta oblika ne dopušča ustrezne prilagoditve odmerka. Priporoča se uporaba pediatrične oblike cetirizina.

Pomožne snovi

To zdravilo vsebuje 77,7 mg laktoze na tableto. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

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.

Pri občutljivih bolnikih lahko sočasna uporaba alkohola ali drugih zaviralcev centralnega živčnega sistema dodatno zmanjša zbranost in poslabša delovno storilnost, čeprav cetirizin ne okrepi učinka alkohola (0,5 g/L v krvi).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Za cetirizin prospektivno zbrani podatki o izidih v nosečnosti ne kažejo na možnost za toksičnost za mater ali plod/zarodek nad priporočenimi vrednostmi.

Študije na živalih ne kažejo na neposredne ali posredne škodljive vplive na

nosečnost, razvoj zarodka/plodu, porod in postnatalni razvoj. Pri predpisovanju zdravila nosečnicam je potrebna previdnost.

Dojenje

Cetirizin prehaja v mleko v koncentracijah, ki predstavljajo od 25 % do 90 % tistih, ki so izmerjene v plazmi, odvisno od časa vzorčenja po uporabi. Zato je pri predpisovanju cetirizina doječim materam potrebna previdnost.

Plodnost

O plodnosti pri ljudeh je na razpolago omejeno število podatkov, vendar varnostnih pomislov niso identificirali.

Podatki dobljeni pri živalih ne kažejo nevarnosti za razmnoževanje pri ljudeh.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

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

Vendar se morajo bolniki, ki izkusijo somnolenco, vzdržati vožnje, ukvarjanja s potencialno nevarnimi aktivnostmi ali upravljanja s stroji. Ti bolniki ne smejo preseči priporočenega odmerka in morajo upoštevati svoj odziv na zdravilo.

4.8 Neželeni učinki

Klinične študije

Pregled

Klinične študije so pokazale, da cetirizin pri jemanju priporočenih odmerkov povzroča manj pomembne neželene učinke na centralni živčni sistem, vključno s somnolenco, utrujenostjo, omotico in glavobolom. V nekaterih primerih so poročali o paradoksnih stimulaciji centralnega živčnega sistema.

Čeprav je cetirizin selektivni antagonist perifernih receptorjev H1 in nima antiholinergičnega delovanja, so poročali o posameznih primerih težav pri mikciji, motenj akomodacije očesa in pojava suhih ust.

Poročali so tudi o nenormalnem delovanju jeter s porastom jetrnih encimov in bilirubina. V glavnem so težave odpravljene s prenehanjem zdravljenja s cetirizinijevim dikloridom.

Seznam neželenih učinkov

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 3.200 oseb, ki so dobivale cetirizin.

Iz zbira podatkov v s placebom nadzorovanih preskušanjih so ugotovili, da so se pri uporabi 10 mg cetirizina pojavili naslednji neželeni učinki pri 1,0 % ali več bolnikov:

Neželeni učinek (WHO-ART)	Cetirizin 10 mg (n = 3.260)	Placebo (n = 3.061)
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije Utrujenost	1,63 %	0,95 %
Bolezni živčevja Omotičnost Glavobol	1,10 % 7,42 %	0,98 % 8,07 %
Bolezni prebavil Bolečine v želodcu Suha usta Navzea	0,98 % 2,09 % 1,07 %	1,08 % 0,82 % 1,14 %
Psihiatrične motnje Somnolenca	9,63 %	5,00 %
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora Faringitis	1,29 %	1,34 %

Čeprav je bila statistično somnolenca pri cetirizinu bolj pogosta 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.

Pediatrična populacija

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

Neželeni učinki (WHO-ART)	Cetirizin (n = 1.656)	Placebo (n = 1.294)
Bolezni prebavil Driska	1,0 %	0,6 %
Psihiatrične motnje Somnolenca	1,8 %	1,4 %
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora Rinitis	1,4 %	1,1 %
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije Utrujenost	1,0 %	0,3 %

Izkušnje po prihodu zdravila na trg

Poleg neželenih učinkov, o katerih so poročali med kliničnimi študijami in so navedeni zgoraj, so iz izkušenj po prihodu zdravila na trg poročali o sledečih neželenih učinkih.

Neželeni učinki so razvrščeni po MedDRA klasifikaciji organskih sistemov in po oceni pogostnosti dobljeni na podlagi izkušenj v obdobju po prihodu zdravila na trg.

Pogostnosti so definirane sledeče: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$); neznan (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 apetit

Psihiatrične motnje

Občasni: agitacija

Redki: agresivnost, zmedenost, depresija, halucinacije, nespečnost

Zelo redki: tiki

Neznana: samomorilne misli, nočne more

Bolezni živčevja

Občasni: parestezija

Redki: konvulzije

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

Neznana: amnezija, okvara spomina

Očesne bolezni

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

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta

Neznana: vrtoglavica

Srčne bolezni

Redki: tahikardija

Bolezni prebavil

Občasni: diareja

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

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

Neznana: hepatitis

Bolezni kože in podkožja

Občasni: pruritus, izpuščaji

Redki: urtikarija

Zelo redki: angionevrotičen edem, z zdravilom povezane kožne erupcije

Neznana: akutna generalizirana eksantematozna pustuloza

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

Neznana: artralgija

Bolezni sečil

Zelo redki: dizurija, enureza
Neznana: retenca urina

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Občasni: astenija, splošno slabo počutje

Redki: edem

Preiskave

Redki: povečanje telesne mase

Opis izbranih neželenih učinkov

Po prenehanju jemanja cetirizina so poročali o pruritusu (močnem srbenju) in/ali urtikariji.

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: Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke, Sektor za farmakovigilanco, Nacionalni center za farmakovigilanco, Slovenčeva ulica 22, SI-1000 Ljubljana, Tel: +386 (0)8 2000 500, Faks: +386 (0)8 2000 510, e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si, spletna stran: www.jazmp.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 z učinki, ki bi lahko kazali na antiholinergične učinek.

Po zaužitju najmanj petkratnega priporočenega dnevnega odmerka poročajo o pojavu sledečih neželenih učinkov: zmedenost, diareja, omotica, utrujenost, glavobol, splošno slabo počutje, midriaza, pruritus, nemir, sedacija, somnolenca, stupor, tahikardija, tremor in retencija urina.

Ukrepi

Znanega specifičnega antidota za cetirizin ni.

Če pride do prevelikega odmerjanja, priporočamo simptomatsko ali podporno zdravljenje. Če je od zaužitja prevelikega odmerka minil kratek čas, je treba razmisliti o izpiranju želodca.

S hemodializo cetirizina ne odstranimo učinkovito.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antihistaminiki za sistemsko zdravljenje, derivati piperazina, oznaka ATC: R06A E07

Mehanizem delovanja

Cetirizin, človeški presnovek hidrosizina, je močan in selektiven antagonist perifernih receptorjev H1. *In vitro* študije vezave na receptor niso pokazale merljive afinitete za druge receptorje razen za H1.

Farmakodinamični učinki

Cetirizin ima poleg svojega antihistaminskega delovanja tudi protialergijski učinek: pri odmerku 10 mg enkrat ali dvakrat na dan zavira pozno fazo zbiranja eozinofilcev, v koži in očesni veznici atopičnih subjektov, podvrženih alergenom.

Klinična učinkovitost in varnost

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 šest-tedenski 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 pljučne funkcije. 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

Pediatrična populacija

V 35-dnevni študiji pri otrocih, starih od 5 do 12 let, niso ugotovili tolerance za antihistaminski učinek (zmanjšanje otekline in rdečine) cetirizina. Po prenehanju večkratnega dajanja cetirizina koža v 3 dneh ponovno privzame svoje normalno reagiranje na histamin.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Največja plazemska koncentracija v stanju dinamičnega ravnotežja 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.

Porazdelitev farmakokinetičnih parametrov, kot sta največja plazemska koncentracija (C_{max}) in površina pod krivuljo (AUC), je pri ljudeh prostovoljcih 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.

Porazdelitev

Navidezni volumen porazdelitve je 0,50 l/kg. Vezava cetirizina na plazemske beljakovine je $93 \pm 0,3$ %.

Cetirizin ne spremeni vezave varfarina na beljakovine.

Biotransformacija

Cetirizin ni podvržen obsežni presnovi ob prvem prehodu skozi jetra.

Izločanje

Končna razpolovna doba je približno 10 ur in po 10 dnevnem jemanju dnevnega odmerka 10 mg cetirizina niso opazili njegovega kopičenja. Približno dve tretjini odmerka se izloči nespremenjenega z urinom.

Linearnost/nelinearnost

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

Posebne populacije

Starejši:

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

Pediatrična populacija

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, starih od 6 do 24 mesecev, je zmanjšana na 3,1 ure.

Ledvična okvara

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

Cetirizin se je s hemodializo slabo izločil. Pri bolnikih z zmerno ali hudo ledvično okvaro je potrebno prilagajanje odmerka (glejte poglavje 4.2).

Jetrna okvara

Pri bolnikih s kronično jetrno boleznijo (hepatocelularna, holestatična in biliarna ciroza), ki so dobivali po 10 ali 20 mg cetirizina v enkratnem odmerku, je bila razpolovna doba za 50 % večja, očistek pa 40 % manjši kot pri zdravih preiskovancih.

Prilagajanje odmerka je potrebno samo pri tistih bolnikih z jetrno okvaro, ki imajo hkrati prisotno tudi ledvično okvaro.

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

Jedro tablete

mikrokristalna celuloza
laktoza monohidrat
magnezijev stearat
brezvodni koloidni silicijev dioksid

Filmska obloga

hipromeloza
laktoza monohidrat
makrogol 4000
titanov dioksid

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

PVC pretisni omot z aluminijasto prekrivno folijo: 7, 10, 14, 20, 21, 28, 30, 50, 60, 98, 100 tablet ali 50x1 (enkratni odmerek)

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Lek farmacevtska družba d.d., Verovškova 57, 1526 Ljubljana, Slovenija

8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/05/00371/001-012

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 3. 10. 2005

Datum zadnjega podaljšanja: 16. 6. 2008

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

15. 2. 2019