

1.3.1	Cetirizine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

1. IME ZDRAVILA

Letizen S 10 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 10 mg cetirizinijevega diklorida, kar ustreza 8,42 mg cetirizina.

Pomožna snov z znanim učinkom: laktoza monohidrat.

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 72 mg laktoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Tablete so bele, okrogle, rahlo izbočene, z zarezo na eni strani.

Zareza ni namenjena delitvi tablete.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Cetirizin diklorid, 10 mg filmsko obložene tablete, je indiciran pri odraslih in mladostnikih, starih 12 let in več za:

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

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Samozdravljenje z zdravilom Letizen S je primerno za odrasle in mladostnike, starejše od 12 let. Samozdravljenje lahko traja do 10 dni.

Odmerjanje

Odrasli: 10 mg enkrat na dan (1 tableta).

Posebna populacija

Starejši

Podatki ne kažejo, da bi bilo treba zmanjšati odmerek pri starejših, če je delovanje njihovih 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 preko ledvic (glejte poglavje 5.2) in če ni na voljo nobenega alternativnega zdravljenja, se mora odmerni interval prilagoditi posamezniku glede na ledvično delovanje. V spodnji preglednici je navedeno prilagajanje odmerka. Za uporabo te preglednice je potrebno predhodno oceniti hitrost glomerulne filtracije (oGF) v ml/min.

Prilagoditev odmerka pri odraslih bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic:

1.3.1	Cetirizine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Skupina	Ocenjena hitrost glomerulne filtracije (oGF) (ml/min)	Odmerjanje in pogostnost
normalno delovanje ledvic	≥ 90	10 mg enkrat na dan
blaga ledvična okvara	60–89	10 mg enkrat na dan
zmerna ledvična okvara	30–59	5 mg enkrat na dan
huda ledvična okvara	15–29 ni potrebno dializno zdravljenje	5 mg enkrat na vsaka 2 dni
končna ledvična odpoved - bolniki na dializi	< 15 potrebno dializno zdravljenje	kontraindicirano

Jetrna okvara

Pri bolnikih, ki imajo samo jetrno okvaro, odmerka ni treba prilagajati. Pri bolnikih z jetrno in ledvično okvaro je priporočljivo prilagoditi odmerek (glejte zgoraj "Ledvična okvara").

Pediatrska populacija

Mladostniki, starejši od 12 let: 10 mg enkrat na dan (1 tableta).

Uporabe zdravila Letizen S ne priporočamo pri otrocih, mlajših od 12 let.

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

Način uporabe

Tablete naj bolnik pogoltne s kozarcem tekočine.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Preobčutljivost na hidroksizin ali katerikoli derivat piperazina.

Bolniki s končno ledvično odpovedjo z oGF pod 15 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 retencije urina (npr. lezija hrbtenjače, hiperplazija prostate), ker lahko cetirizin poveča tveganje za retencijo urina.

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

Antihistaminiki vplivajo na rezultate kožnih alergijskih testov. Pred izvajanjem testov se zahteva obdobje čiščenja telesa (3 dni).

Pruritus in/ali urtikarija se lahko pojavita po prenehanju jemanja cetirizina, čeprav pred začetkom zdravljenja nista bila prisotna. V nekaterih primerih sta lahko simptoma intenzivna in zahtevata ponoven začetek zdravljenja. Ob ponovnem začetku zdravljenja bi morala simptoma izzveneti.

Zdravilo Letizen S vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

1.3.1	Cetirizine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Zaradi farmakokinetičnega in farmakodinamičnega profila ter profila tolerance cetirizina z njim ni pričakovati interakcij. V izvedenih študijah medsebojnega delovanja z drugimi zdravili, še posebej s psevdoefedrinom ali teofilinom (400 mg na 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 pomirjeval 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 niso pokazale neposrednih ali posrednih škodljivih vplivov na nosečnost, razvoj zarodka/plodu, porod in postnatalni razvoj. Pri predpisovanju zdravila nosečnicam je kljub temu potrebna previdnost.

Dojenje

Cetirizin prehaja v materino mleko v koncentracijah, ki predstavljajo 25 % do 90 % tistih, ki so izmerjene v plazmi, odvisno od časa vzorčenja po uporabi zdravila. Tveganja za neželene učinke pri dojenih dojenčkih ni mogoče izključiti, zato je pri predpisovanju cetirizina doječim materam potrebna previdnost.

Plodnost

O plodnosti pri ljudeh je na razpolago omejeno število podatkov. Kljub temu skrbi glede varnosti ni. 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 strojev. Ne smejo preseči priporočenega odmerka in morajo upoštevati svoj odziv na zdravilo.

4.8 Neželeni učinki

Klinične študije

- Pregled

Klinične študije so pokazale, da jemanje priporočenih odmerkov cetirizina povzroča manj pomembne neželene učinke na osrednji živčni sistem, na primer somnolenco, utrujenost, omotico in glavobol. V nekaterih primerih so poročali o presenetljivi stimulaciji osrednjega živčnega sistema.

Čeprav je cetirizin selektivni antagonist perifernih receptorjev H₁ in nima 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 jetrnih encimov in bilirubina. Prenehanje jemanja zdravila pri večini bolnikov odpravi težave.

1.3.1	Cetirizine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

- *Seznam neželenih učinkov*

Dvojno slepa, nadzorovana klinična preskušanja, v katerih so cetirizin primerjali s placebom ali z 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.

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

Neželeni učinek (WHO-ART)	Cetirizin 10 mg (n = 3260)	Placebo (n = 3061)
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije - utrujenost	1,63 %	0,95 %
Bolezni živčevja - omotica - glavobol	1,10 % 7,42 %	0,98% 8,07 %
Bolezni prebavil - bolečine v trebuhu - suha usta - navzea	0,98 % 2,09 % 1,07 %	1,08 % 0,82 % 1,14 %
Psihiatrične motnje - somnolenca	9,63 %	5,0 %
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora - faringitis	1,29 %	1,34 %

Čeprav je bila somnolenca pri cetirizinu statistično bolj pogosta kot pri placebu, je bila pri večini bolnikov blaga do zmerna. Objektivni testi drugih študij so pokazali, da jemanje priporočenega dnevnega odmerka pri zdravih mladih prostovoljcih ne vpliva na opravljanje vsakodnevnih 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 učinek (WHO-ART)	Cetirizin 10 mg (n = 1656)	Placebo (n = 1294)
Bolezni prebavil - diareja	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 v obdobju trženja

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

Neželeni učinki so razvrščeni po organskih sistemih glede na klasifikacijo MedDRA in glede na oceno pogostnosti na osnovi izkušenj v obdobju trženja.

Pogostnost pojavljanja neželenih učinkov je definirana kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10\,000$),

1.3.1	Cetirizine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

neznana pogostnost (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 pogostnost: povečan apetit

Psihiatrične motnje:

Občasni: agitacija

Redki: agresivnost, zmedenost, depresija, halucinacije, nespečnost

Zelo redki: tik

Neznana pogostnost: samomorilne misli, nočna mora

Bolezni živčevja:

Občasni: parestezija

Redki: konvulzije

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

Neznana pogostnost: amnezija, okvara spomina

Očesne bolezni:

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

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta:

Neznana pogostnost: vrtoglavica

Srčne bolezni:

Redki: tahikardija

Bolezni prebavil:

Občasni: diareja

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov:

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

Neznana pogostnost: hepatitis

Bolezni kože in podkožja:

Občasni: pruritus, izpuščaj

Redki: urtikarija

Zelo redki: angionevrotični edem, z zdravilom povezane kožne erupcije

Neznana pogostnost: akutna generalizirana eksantematozna pustuloza

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

Neznana pogostnost: artralgijska, mialgijska

Bolezni sečil:

Zelo redki: dizurija, enureza

Neznana pogostnost: retencija urina

1.3.1	Cetirizine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije:

Občasni: astenija, slabo počutje

Redki: edem

Preiskave:

Redki: povečana telesna masa

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 bili v glavnem povezani z učinki na osrednji živčni sistem ali z antiholinergičnimi učinki.

Po zaužitju najmanj petkratnega priporočenega odmerka dnevno so poročali o pojavu naslednjih neželenih učinkov: zmedenost, diareja, omotica, utrujenost, glavobol, 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: R06AE07.

Mehanizem delovanja

Cetirizin, človeški presnovek hidroksizina, 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

PI_Text054045_2	05.06.2023 - Updated: 01.10.2024	Page 6 of 9
-----------------	----------------------------------	-------------

1.3.1	Cetirizine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

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 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 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 treh 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. Porazdelitev farmakokinetičnih parametrov, kot sta največja plazemska koncentracija (C_{max}) in površina pod krivuljo (AUC), je 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 obsežnemu prvemu prehodu preko jeter.

Izločanje

Končna razpolovna doba je približno 10 ur. Po 10 dnevem 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

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 (kreatininski očistek manjši od 7 ml/min), ki so dobili enkratni peroralni

PI_Text054045_2	05.06.2023 - Updated: 01.10.2024	Page 7 of 9
-----------------	----------------------------------	-------------

1.3.1	Cetirizine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

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.

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 in malčkih, starih od 6 do 24 mesecev, je zmanjšana na 3,1 uro.

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 in razvoja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

laktoza monohidrat

koruzni škrob

povidon (E1201)

magnezijev stearat (E470b)

Filmska obloga:

laktoza monohidrat

hipromeloza (E464)

titanov dioksid (E171)

makrogol 3000

triacetin (E1518)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

5 let

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

1.3.1	Cetirizine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot (Al/PVC folija): 10 filmsko obloženih tablet (1 pretisni omot po 10 tablet), v škatli.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

KRKA, tovarna zdravil, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/99/00901/004

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 29. 11. 1999

Datum zadnjega podaljšanja: 22. 2. 2011

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

18. 10. 2024