

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Cetirizin Pharmasan 10 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 10 mg cetirizinijevega diklorida.

Pomožna snov z znanim učinkom: laktoza v obliki laktoze monohidrata (59,8 mg/tableto).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Cetirizin Pharmasan filmsko obložene tablete so enotne, bele, okrogle, bikonveksne s premerom 7 mm.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Odrasli in mladostniki, starejši od 12 let:

- Cetirizin je indiciran za lajšanje nosnih in očesnih simptomov sezonskega in celoletnega alergijskega rinitisa.
- Cetirizin je indiciran 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 enkrat na dan).

Tablete naj bolnik pogoltne s kozarcem tekočine.

Starejše osebe

Podatki ne kažejo, da bi bilo treba odmerek zmanjšati pri starejših osebah, pod pogojem, da je 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 preko ledvic (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 (CLcr) v ml/min. CLcr v ml/min je mogoče oceniti iz koncentracije kreatinina v serumu (mg/dl) po formuli:

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

Prilagoditev odmerka pri odraslih bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic

Skupina	Očistek kreatinina (ml/min)	Odmerjanje 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.

Jetrna in ledvična okvara

Odmerek je priporočljivo prilagoditi (glejte zgoraj “Ledvična okvara”).

Pediatrična populacija

Uporaba tega zdravila ni priporočljiva pri otrocih, mlajših od 12 let, ker ta formulacija ne omogoča ustreznega prilagajanja odmerka.

Način uporabe

Tablete naj bolnik pogoltne s kozarcem tekočine.

4.3 Kontraindikacije

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

Preobčutljivost na hidroksizin ali kateri koli derivat piperazina.

Bolniki s hudo ledvično okvaro z očistkom kreatinina pod 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 zadrževanje urina (npr. hrbtenjačne lezije, hiperplazija prostate), ker lahko cetirizin poveča tveganje za zadrževanje urina.

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

Antihistaminiki ovirajo rezultate kožnih testov na alergije. Pred izvajanjem testov mora učinek zdravila popolnoma izzveneti, kar traja 3 dni.

Po prenehanju jemanja cetirizinijevega diklorida, se lahko pojavita pruritus in/ali urtikarija, tudi če pred začetkom zdravljenja nista bila prisotna. V nekaterih primerih sta lahko simptoma intenzivna in je treba ponovno začeti zdravljenje. Ponovna uvedba zdravljenja bi morala simptoma odpraviti.

Pediatrična populacija

Uporaba tega zdravila ni priporočljiva pri otrocih, mlajših od 12 let, ker ta formulacija ne omogoča ustreznega prilaganja odmerka.

Pomožne snovi:

Cetirizin Pharmasan filmsko obložene tablete vsebujejo laktozo. 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, z njim ni pričakovati interakcij. 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 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 večje možnosti za toksičnost za mater ali plod/zarodek v primerjavi z referenčnimi 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 materino mleko. Pri dojenih dojenčkih ni mogoče izključiti tveganja za neželene učinke. 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. 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

Klinično preskušanje

• Pregled

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

Čeprav je cetirizin selektivni antagonist perifernih receptorjev H1 in nima antiholinergičnega delovanja, poročajo o posameznih primerih motenj mokrenja, motenj akomodacije očesa in pojava suhih ust. Poročajo tudi o nenormalnem delovanju jeter s porastom jetrnih encimov in bilirubina. V glavnem težave minejo s prenehanjem jemanja zdravila.

• *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 3200 ljudi, ki so dobivali 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 učinki (WHO-ART)	Cetirizine 10 mg (n = 3260)	Placebo (n = 3061)
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		
Utrujenost	1,63 %	0,95 %
Bolezni živčevja		
Omotica	1,10 %	0,98 %
Glavobol	7,42 %	8,07 %
Bolezni prebavil		
Bolečine v trebuhu	0,98 %	1,08 %
Suha usta	2,09 %	0,82 %
Navzeja	1,07 %	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 = 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 iz izkušenj v obdobju trženja poročali o sledečih neželenih učinkih:

Neželeni učinki so razvrščeni po MedDRA klasifikaciji in po oceni pogostnosti dobljeni na podlagi izkušenj v obdobju trženja.

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 ($< 1/10.000$);

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 apetit

Psihiatrične motnje:

Občasni: agitacija

Redki: agresivnost, zmedenost, depresija, halucinacije, nespečnost

Zelo redki: tiki

Neznana: samomorilne misli, nočna mora

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, nehoteno 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, izpuščaj

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: retencija urina

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 v glavnem povezani z učinki na centralni živčni sistem ali antiholinergičnimi učinki.

Po zaužitju najmanj 5-kratnega priporočenega odmerka dnevno, poročajo o pojavu sledečih 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.

Cetirizina z dializo ne odstranimo učinkovito.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Antihistaminiki za sistemsko zdravljenje, derivati piperazina
ATC oznaka: R06AE07

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 anti-H₁ (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 šesttedenski s placebom nadzorovani študiji, v katero je bilo vključenih 186 bolnikov z alergijskim rinitisom in sočasno blago do zmerno astmo, je cetirizin 10 mg enkrat na dan izboljšal simptome rinitisa in ni spremenil 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 oteklina 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 pri 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 obsežnemu prvemu prehodu preko jeter.

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.

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.

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 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 ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

laktoza monohidrat
mikrokristalna celuloza (E460)
krospovidon (E1202)
kopovidon
brezvodni koloidni silicijev dioksid (E551)
magnezijev stearat (E470b)
hipromeloza (E464)
makrogol
titanov dioksid (E171)
smukec (E553b)
dimetikon

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta.

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

Tablete se nahajajo v PVC/PVDC/Al pretisnem omotu.
Škatla z 20 filmsko obloženimi tabletami.

6.6 Posebni previdnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

PHARMASAN d.o.o., Kogovškova ulica 22, 1000 Ljubljana

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/19/02558/002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 21.03.2019

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

11. 11. 2020