

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Cetirizin Aurobindo 10 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 10 mg cetirizinijevega diklorida.
Pomožne snovi: 155,2 mg laktoze monohidrata na filmsko obloženo tableto.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Filmsko obložena tableta.

Bele, pravokotne filmsko obložene tablete, z oznako 'X' na eni strani in oznako '20' na drugi strani, med '2' in '0' je razdelilna zareza.

Tableta se lahko deli na enaki polovici.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Odrasli in otroci, stari 6 let in več:

- 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

Peroralna uporaba.

Otroci, stari od 6 do 12 let: 5 mg dvakrat na dan (polovica tablete dvakrat na dan)

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

Tablete naj bolnik pogoltne s kozarcem tekočine.

Starejše osebe Podatki ne kažejo, da bi bilo treba odmerek zmanjšati pri starejših, če je njihovo delovanje ledvic normalno.

Bolniki z zmerno do hudo ledvično okvaro 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.), je treba, če ni na voljo nobenega alternativnega zdravljenja, odmerni interval prilagoditi posamezniku glede na delovanje ledvic. Za prilagoditev odmerjanja glejte spodnjo preglednico. 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:

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

Prilagoditev odmerka pri odraslih bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic

| Skupina | Očistek kreatinina (ml/min) | 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.

Bolniki z jetrno okvaro: odmerka pri bolnikih, ki imajo samo jetrno okvaro, ni potrebno prilagoditi.

Bolniki z jetrno in ledvično okvaro: odmerek je priporočljivo prilagoditi (glejte zgoraj »Bolniki z zmerno do hudo ledvično okvaro«).

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katerikoli pomožno snov. Preobčutljivost za hidrosizin ali katerikoli derivat piperazina.
- 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.

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

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

Alergijske kožne teste ovirajo antihistamini, zato je potrebna očiščevalna doba (3 dni), preden jih opravite.

Zdravilo Cetirizin Aurobindo 10 mg filmsko obložene tablete vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti 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 psevdofedrinom 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 Nosečnost in dojenje

Nosečnost

Za cetirizin je na voljo zelo malo kliničnih podatkov o nosečnicah, ki so bile izpostavljene zdravilu. 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 se izloča v človeško mleko pri koncentracijah, ki predstavljajo 0,25 do 0,90 izmerjenih v plazmi, odvisno od tega, koliko časa po dajanju zdravila je bil vzorec odvzet. Zato je pri predpisovanju cetirizina ženskam, ki izločajo mleko, potrebna previdnost.

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 in drugih zaviralcev centralnega živčnega sistema dodatno zmanjša zbranost in poslabša delovno storilnost.

4.8 Neželeni učinki

Klinične študije so pokazale, da cetirizin pri jemanju priporočenih odmerkov povzroča blažje neželene učinke na centralni živčni sistem, na primer somnolenco, utrujenost, omotico in glavobol. V nekaterih primerih so poročali o paradoksalni stimulaciji centralnega 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. Te težave v glavnem izzvenijo s prenehanjem jemanja zdravila.

Klinična preskušanja

Dvojno slepa, nadzorovana klinična in farmakoklinična preskušanja, v katerih so primerjali cetirizin s placebo ali drugimi antihistaminiki v priporočenih odmerkih (10 mg na dan za cetirizin), za katere so na razpolago izmerjeni podatki o varnosti, so zajela več kot 3200 ljudi, ki so dobivali cetirizin. Iz zbira podatkov v s placebo nadzorovanih preskušanjih so ugotovili, da so se pri uporabi 10 mg cetirizina pojavili naslednji neželeni dogodki pri 1,0 % ali več bolnikov:

| Neželeni dogodek (WHO-ART) | Cetirizin 10 mg (n = 3260) | Placebo (n = 3061) |
|--|----------------------------|----------------------------|
| <i>Splošne težave</i> utrujenost | 1,63 % | 0,95 % |
| <i>Bolezni živčevja</i> omotica glavobol | 1,10 % 7,42 % | 0,98 % 8,07 % |
| <i>Bolezni prebavil</i> bolečine v trebuhu suha usta navzea | 0,98 % 2,09 % 1,07 % | 1,08 % 0,82 % 1,14 % |
| <i>Psihiatrične motnje</i> somnolenca | 9,63 % | 5,00 % |

| | | |
|------------------------------------|--------|--------|
| <i>Bolezni dihal</i> faringitis | 1,29 % | 1,34 % |
|------------------------------------|--------|--------|

Čeprav je bila somnolenca pri cetirizinu statistično bolj pogosta kot pri placebo, 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 placebo nadzorovana klinična in farmakoklinična preskušanja, so se pojavili naslednji neželeni učinki:

| Neželeni dogodek (WHO-ART) | Cetirizin (n = 1656) | Placebo (n = 1294) |
|--|---------------------------------|-------------------------------|
| <i>Bolezni prebavil</i> diareja | 1,0 % | 0,6 % |
| <i>Psihiatrične motnje</i> sommolenca | 1,8 % | 1,4 % |
| <i>Bolezni dihal</i> rinitis | 1,4 % | 1,1 % |
| <i>Splošne težave</i> utrujenost | 1,0 % | 0,3 % |

Postmarketinške izkušnje

Poleg neželenih učinkov, o katerih so poročali med kliničnimi študijami in so navedeni zgoraj, so v okviru postmarketinških izkušenj poročali tudi o posameznih primerih sledečih neželenih učinkov. Za te redkeje poročane neželene učinke, je ocena pogostnosti (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):

narejena na osnovi postmarketinških izkušenj.

Preiskave:

Redki: povečana telesna masa

Srčne bolezni:

Redki: tahikardija

Bolezni krvi in limfatičnega sistema:

Zelo redki: trombocitopenija

Bolezni živčevja:

Občasni: parestezija

Redki: konvulzije, motnje gibanja

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

Neznana: amnezija, oslabljen spomin

Očesne bolezni:

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

Bolezni prebavil:

Občasni: diareja

Bolezni sečil:

Zelo redki: dizurija, enureza

Bolezni kože in podkožja:

Občasni: pruritus, izpuščaji

Redki: urtikarija

Zelo redki: angionevrotični edem, fiksni kožni izpuščaji, povezan z zdravilom

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije:

Občasni: astenija, slabo počutje

Redki: edem

Bolezni imunskega sistema:

Redki: preobčutljivost

Zelo redki: anafilaktični šok

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov:

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

Psihiatrične motnje:

Občasni: agitacija

Redki: agresivnost, zmedenost, depresija, halucinacije, nespečnost

Zelo redki: tik

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 drugimi učinki, ki kažejo na antiholinergični učinek.

Po zaužitju najmanj petkratnega priporočenega odmerka dnevno so poročali o pojavu sledečih neželenih učinkov: zmedenost, diareja, omotica, utrujenost, glavobol, slabo počutje, midriaza, pruritus, nemir, sedacija, somnolenca, stupor, tahikardija, tremor in retenca 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.

Z dializo cetirizina ne odstranimo učinkovito.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: derivati piperazina, Oznaka ATC: R06AE07

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.

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, izpostavljenih alergenom.

Študije na zdravih prostovoljcih so pokazale, da cetirizin v odmerkih po 5 in 10 mg močno zavira nastanek rdečine in urtike, povzročene 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 nastanka rdečine in urtike) cetirizina. Po prenehanju večkratnega dajanja cetirizina privzame koža v treh dneh ponovno 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 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.

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

Obseg absorpcije cetirizina se zaradi hrane ne zmanjša, čeprav se zmanjša njena hitrost. Biološka uporabnost je podobna, če se cetirizin jemlje v obliki raztopine, kapsul ali tablet.

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.

Cetirizin ni podvržen obsežni presnovi ob prvemu prehodu skozi jetra. Približno dve tretjini odmerka se izloči nespremenjenega z urinom. Končni razpolovni čas je približno 10 ur.

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.

Otroci in dojenčki

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, je zmanjšana na 3,1 uro.

Bolniki z ledvično okvaro

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 bil razpolovni čas trikrat daljši, očistek pa za 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 bil razpolovni čas trikrat daljši, 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).

Bolniki z jetrno okvaro

Pri bolnikih s kronično jetrno boleznijo (hepatocelularna, holestatična in biliarna ciroza), ki so dobivali po 10 ali 20 mg cetirizina v enkratnem odmerku, je bil razpolovni čas za 50 % daljši, 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:

laktoza monohidrat
krosprovidon
predgelirani škrob (koruza)
magnezijev stearat

Filmska obloga

hipromeloza
titanov dioksid
makrogol 400

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

Pretisni omoti: 1 leto
HDPE platenke: 18 mesecev

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

PVC-PVDC/Al pretisni omoti: 1, 2, 7, 10, 14, 15, 20, 21,30, 50, 60, 90, 98 in 100 filmsko obloženih tablet.

HDPE platenke: 250 filmsko obloženih tablet.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Aurobindo Pharma (Malta) Limited
46/2, South street, Valletta, VLT 11, Malta

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

5363-I-975/12 10 tablet
5363-I-976/12 20 tablet
5363-I-977/12 250 tablet

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

14.05.2012

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

17.06.2011