

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Zyrtec 1 mg/ml peroralna raztopina

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Vsak ml raztopine vsebuje 1 mg cetirizinijevega diklorida.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

- 1 ml raztopine vsebuje 450 mg sorbitola (70-odstotni tekoči nekrystalizirajoči sorbitol),
- 1 ml raztopine vsebuje 1,35 mg metilparahidroksibenzoata
- 1 ml raztopine vsebuje 0,15 mg propilparahidroksibenzoata

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

peroralna raztopina

Bistra in brezbarvna tekočina z rahlo sladkim okusom in aromo banane.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Cetirizinijev diklorid, 1 mg/ml peroralna raztopina, je indiciran pri odraslih in otrocih, starih 2 leti 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

10 mg enkrat na dan (10 ml peroralne raztopine (2 polni merilni žlički)).

Posebna populacija

Starejši

Podatki ne kažejo, da bi bilo treba odmerek zmanjšati pri starejših, 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 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.

Prilagoditev odmerka pri odraslih bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic

skupina	Ocenjena hitrost glomerulne filtracije (eGFR) (ml/min)	odmerjanje in pogostnost
normalno delovanje ledvic	≥ 90	10 mg enkrat na dan

blago zmanjšanje delovanja ledvic	60 –< 90	10 mg enkrat na dan
zmerno zmanjšanje delovanja ledvic	30 –< 60	5 mg enkrat na dan
hudo zmanjšanje delovanja ledvic	15 –< 30 ne zahteva dializnega zdravljenja	5 mg enkrat na vsaka 2 dni
končna ledvična odpoved	< 15 zahteva dializno zdravljenje	kontraindicirano

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«).

Pediatrična populacija

Otroci, stari od 2 do 6 let: 2,5 mg dvakrat na dan (2,5 ml peroralne raztopine dvakrat na dan (polovica merilne žličke dvakrat na dan)).

Otroci, stari od 6 do 12 let: 5 mg dvakrat na dan (5 ml peroralne raztopine dvakrat na dan (polna merilna žlička dvakrat na dan)).

Mladostniki, starejši od 12 let: 10 mg enkrat na dan (10 ml peroralne raztopine (2 polni merilni žlički)

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

Raztopino lahko popijete brez predhodnega redčenja.

4.3 Kontraindikacije

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

Bolniki s končno ledvično odpovedjo z eGFR (Glomerular Filtration Rate) 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.

Metilparahidroksibenzoat in propilparahidroksibenzoat lahko povzročita alergijske reakcije (lahko zapoznele).

Bolniki z redko dedno intoleranco za fruktozo ne smejo jemati tega zdravila.

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 zahtevata ponoven začetek zdravljenja. Simptoma se morata ob ponovnem začetku zdravljenja odpraviti.

Pediatrična populacija

Zaradi količin nekaterih pomožnih snovi v sestavi, pri otrocih, mlajših od 2 let, uporaba tega zdravila ni priporočljiva.

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 učinek 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 ali postnatalni razvoj. Pri predpisovanju zdravila nosečnicam je kljub temu 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

Klinične študije

- *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 so poročali 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.

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

- *Seznam neželenih učinkov*

Dvojno slepa, nadzorovana klinična preskušanja, v katerih so primerjali cetirizin s placebo 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 placebo 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)	cetirizin 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 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.

Pediatrična populacija

Pri 1 % ali več otrok, starih od 6 mesecev do 12 let, ki so bili vključeni v s placebo 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 somnia	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, okulogirna kriza

- *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: artralgijska, mialgijska
- *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 petkratnega 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.

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 visoko 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 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 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 odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala, vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

- 70-odstotni tekoči nekristalizirajoči sorbitol (E420)

- glicerol
- propilenglikol
- natrijev saharinat
- metilparahidroksibenzoat (E218)
- propilparahidroksibenzoat (E216)
- aroma banane 54.330/A (Firmenich)
- natrijev acetat
- koncentrirana očetna kislina; ledocet
- prečiščena voda

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

Končnega produkta: 5 let

Po prvem odprtju: 3 mesece

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

60, 75, 100, 150 ali 200 ml steklenica jantarne barve (tip III Ph. Eur.), zaprta z belo polipropilensko zaporko, varno za otroke.

5 ml merilna žlička z oznako pri 2,5 ml je priložena steklenici.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

UCB Pharma SA, Allée de la Recherche 60, 1070 Anderlecht (Brussels), Belgija

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/01/01728/018-022

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 29.01.2001

Datum zadnjega podaljšanja: 22.05.2012

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

10. 6. 2022