

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Cetixin 10 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 10 mg cetirizinijevega diklorida.
Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Filmsko obložena tableta.

Bela, okrogla, izbočena tableta, z razdelilno zarezo na eni strani in oznako »5«. Premer je 7 mm.
Tableta se lahko deli na enaka odmerka.

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

Odmerjanje

Odrasli

10 mg enkrat na dan (1 tableta)

Starejše osebe

Podatki ne kažejo, da bi bilo treba odmerek zmanjšati pri starejših, če je delovanje njihovih 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) in če ni na voljo nobenega alternativnega zdravljenja, je treba 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:

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

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

Bolniki z jetrno okvaro

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

Pediatrična populacija

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

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

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

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 zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1, preobčutljivost na hidroksizin 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.

Previdnost je potrebna pri bolnikih z dejavniki predispozicije zastajanja urina (npr. lezija hrbtenjače, hiperplazija prostate), ker cetirizin poveča tveganje za zastajanje urina.

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

Antihistaminiki inhibirajo alergološke kožne teste zato je potrebno obdobje brez zdravila (3 dni) pred izvedbo testov.

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.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Zaradi farmakokinetičnega in farmakodinamičnega profila ter profila tolerance cetirizina s tem antihistaminikom 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.

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

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 potrebna previdnost.

Dojenje

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

Plodnost

Na voljo so omejeni podatki o vplivu na plodnost pri človeku, vendar med njimi ni pomislekov glede varnosti.

Podatki iz raziskav na živalih ne kažejo nobenih škodljivih učinkov za reprodukcijo pri človeku.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Objektivna merjenja sposobnosti za vožnjo, 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. Priporočenega odmerka ne smejo preseči in upoštevati morajo 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 paradoksnih 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. V glavnem so težave odpravljene s prenehanjem jemanja cetirizinijevega diklorida.

- *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 dogodek (WHO-ART)	cetirizin 10 mg (n=3260)	placebo (n=3061)
---------------------------------------	-------------------------------------	-----------------------------

<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</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> somnia	9,63 %	5,00 %
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</i> 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 nadzorovano klinično preskušanja, so se pojavili naslednji neželeni učinki:

Neželeni učinki (WHO-ART)	cetirizin (n=1656)	placebo (n=1294)
<i>Bolezni prebavil</i> diareja	1,0 %	0,6 %
<i>Psihiatrične motnje</i> somnia	1,8 %	1,4 %
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</i> rinitis	1,4 %	1,1 %
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</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 sledečih neželenih učinkih.

Neželeni učinki so opisani v skladu z MedDRA klasifikacijo organskih sistemov in oceno pogostnosti na osnovi postmarketinških izkušenj.

Navedba pogostnosti neželenih učinkov:

- 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 pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

Bolezni krvi in limfatičnega sistema:

Zelo redki: trombocitopenija

Bolezni imunskega sistema:

Redki: preobčutljivost

Zelo redki: anafilaktični šok

Bolezni endokrinega sistema:

Neznana pogostnost: povečanje apetita

Psihiatrične motnje:

Občasni: agitacija

Redki: agresivnost, zmedenost, depresija, halucinacije, nespečnost

Zelo redki: tik

Neznana pogostnost: razmišljanje o samomoru

Bolezni živčevja:

Občasni: parestezija

Redki: konvulzije

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

Neznana: amnezija, motnje spomina

Očesne bolezni:

Zelo redki: motnje akomodacije, zamegljen vid, okulogirna kriza

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 -GT in bilirubina)

Bolezni kože in podkožja:

Občasni: pruritus, izpuščaj

Redki: urtikarija

Zelo redki: angionevrotični edem, z zdravilom povezane kožne erupcije

Bolezni sečil:

Zelo redki: dizurija, enureza

Neznana pogostnost: zastajanje urina

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije:

Občasni: astenija, slabo počutje

Redki: edem

Preiskave:

Redki: povečana telesna masa

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 dnevnega odmerka 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 in 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: antihistaminiki za sistemsko zdravljenje, derivati piperazina, ATC oznaka: 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 otekline, 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 velikem 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 na 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 ravnovesja 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. Vežava cetirizina na plazemske beljakovine je $93 \pm 0,3$ %.

Cetirizin ne spremeni vežave varfarina na beljakovine.

Biotransformacija

Cetirizin ni podvržen obsežnemu prvemu prehodu skozi jetra.

Izločanje

Končna razpolovna doba je približno 10 ur in 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

Starejši: Po enkratnem peroralnem odmerku 10 mg se je pri 16 starejših posameznikih, v primerjavi z zdravimi posamezniki, razpolovni čas podaljšal za okoli 50 %, očistek pa zmanjšal za 40 %. Manjši očistek cetirizina pri teh starejših prostovoljcih je bil kot kaže povezan z zmanjšanim delovanjem ledvic.

Pediatrična populacija: Razpolovni čas cetirizina je bil 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 zmanjšal na 3,1 uro.

Okvara ledvic: 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 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).

Okvara jeter: 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:

- mikrokristalna celuloza
- predgelirani škrob
- premreženi natrijev karmelozat

- brezvodni koloidni silicijev dioksid
- magnezijev stearat

Obloga:

- polidekstroza
- hipromeloza
- titanov dioksid (E171)
- makrogol

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

4 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Al/Al pretisni omot v škatli.

Škatle s 7, 10, 14, 20, 30, 50 in 100 tabletami.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Vitabalans Oy
Varastokatu 8
FI-13500 Hämeenlinna
FINSKA
Tel: +358 (3) 615600
Fax: +358 (3) 6183130

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/12/00372/001-007

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 10. 2. 2012

Datum zadnjega podaljšanja: 17. 1. 2017

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

11. 11. 2020