

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Cetirizin Pharmasan 1 mg/ml peroralna raztopina

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml peroralne raztopine vsebuje 1 mg cetirizinijevega diklorida.

Pomožne snovi z znanim učinkom: sorbitol (E420) (0,3 g/ ml), natrij.

1 ml peroralne raztopine vsebuje 300 mg sorbitola, 1 mg natrijevega benzoata in 0,86 mg natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

peroralna raztopina

Cetirizin Pharmasan peroralna raztopina je bistra, brezbarvna tekočina z nizko viskoznostjo in značilnega sadnega vonja.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Odrasli in otroci, stari 2 leti 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

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

Posebne populacije

Starejši

Podatki ne kažejo, da bi bilo treba odmerek zmanjšati pri starejših, pod pogojem, da je njihovo delovanje ledvic normalno.

Bolniki z zmerno do hudo okvaro ledvic

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

Bolniki z okvaro jeter

Odmerka ni potrebno prilagoditi za bolnike, ki imajo samo jetrno okvaro. Pri bolnikih z okvaro jeter ali ledvic je priporočljiva prilagoditev odmerka (glejte »Bolniki z zmerno do hudo okvaro ledvic« zgoraj).

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 učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1. Preobčutljivost na hidrosizin ali katerikoli derivat piperazina.

Bolniki s končno ledvično odpovedjo 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 retencijo urina (npr. hrbtenjačne lezije, 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 ovirajo rezultate odziva kožnih testov na alergije. Pred izvajanjem testov mora učinek zdravila popolnoma izzveneti, kar traja 3 dni.

Ko prenehamo z jemanjem cetirizina 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 2 let.

Sorbitol (E420)

Bolniki z dedno intoleranco za fruktozo ne smejo vzeti/prejeti tega zdravila.

Natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

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 možnost za toksičnost za mater ali plod/zarodek nad priporočenimi vrednostmi. Študije na živalih ne kažejo na neposredne ali posredne škodljive učinke na nosečnost, razvoj zarodka/plodu, porod in postnatalni razvoj. Pri predpisovanju zdravila nosečnicam je potrebna previdnost.

Dojenje

Cetirizin prehaja v materino 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 iz študij na živalih ne kažejo škodljivih učinkov na 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, npr. 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, 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 minile s prenehanjem zdravljenja s cetirizinom.

• *Seznam neželenih učinkov*

Dvojno slepa, nadzorovana klinična študija, 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 študijah 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 %
navzea	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 nadzorovane klinične študije, 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 naslednjih neželenih učinkih:

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

Pogostnosti so definirane kot: 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, nočne more

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 zrk

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 -glutamyltransferaze 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: artralgijs

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, 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, se priporoča simptomatsko ali podporno zdravljenje. Če je od zaužitja prevelikega odmerka minil kratek čas, je treba razmisliti o izpiranju želodca. Cetirizina se z dializo ne more odstraniti učinkovito.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

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

Mehanizem delovanja

Cetirizin, človeški presnovek hidroksizina, je močan in selektiven antagonist perifernih receptorjev H_1 . *In vitro* študije vezave na receptor niso pokazale merljive afinitete za druge receptorje razen za H_1 .

Farmakodinamični učinki

Cetirizin ima poleg svojega anti- H_1 (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 bila 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

Končni razpolovni čas 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 bil razpolovni čas trikrat večji, 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 večji, 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 bil razpolovni čas za 50 % večji, 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, razpolovni čas zvečal 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 odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala, vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Tekoči (nekrystalizirajoči) sorbitol (E420), glicerol (E422), natrijev benzoat (E211), citronska kislina monohidrat (E330), natrijev citrat (E331), aroma banane 8189 AV, prečiščena voda.

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

Po prvem odprtju: 30 dni.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Škatla s steklenico jantarne barve s 120 ml peroralne raztopine, zaprta z aluminijasto zaporko.

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

6.6 Posebni previdnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite 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/19/02558/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 21. 3. 2019

Datum zadnjega podaljšanja: 19. 3. 2024

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

5. 11. 2025