

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

Cetirizin, film tableta, 10 mg
Pakovanje: ukupno 20 film tableta, blister, 2 x10 film tableta

Proizvođač: SLAVIAMED D.O.O. BEOGRAD

Bulevar Oslobođenja 177, Beograd, Republika Srbija

Mesto proizvodnje: SLAVIAMED D.O.O. Rumska malta bb, Sremska
Adresa: Mitrovica, Republika Srbija

Podnosilac zahteva: SLAVIAMED D.O.O. BEOGRAD

Adresa: Bulevar Oslobođenja 177, Beograd

1. IME LEKA

Cetirizin, 10 mg, film tableta

INN: Cetirizin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna film tableta sadrži: 10 mg cetirizin-dihidrohlorida.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom: jedna film tableta sadrži 100,2 mg laktoze, monohidrat.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Bele, okrugle, bikonveksne film tablete sa utisnutom oznakom "A" sa jedne strane i podeonom crtom na drugoj strani.

Tablete se mogu podeliti u dve jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Cetirizin film tablete se primenjuju kod odraslih i dece starije od 6 godina:

- Cetirizin je indikovano za ublažavanje nazalnih i okularnih simptoma kod sezonskog i perenijalnog alergijskog rinitisa;
- Cetirizin je indikovano za ublažavanje simptoma kod hronične idiopatske urtikarije.

4.2. Doziranje i način primene

Deca uzrasta od 6 do 12 godina starosti: 5 mg dva puta dnevno (pola tablete dva puta dnevno).

Odrasli i adolescenti preko 12 godina starosti: 10 mg jednom dnevno (1 tableta dnevno).

Stariji pacijenti: nije potrebno redukovati dozu leka kod starijih pacijenata kod kojih je očuvana funkcija bubrega.

Pacijenti sa umerenim do teškim oštećenjem funkcije bubrega:

Nema podataka o odnosu efikasnosti/bezbednosti cetirizina kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega. S obzirom da se eliminacija cetirizina uglavnom odvija preko bubrega (videti odeljak 5.2), u slučajevima kada se ne može primeniti alternativna terapija, treba individualno prilagoditi dozu i interval doziranja u skladu sa bubrežnom funkcijom prema sledećoj tabeli. Procena stepena oštećenja bubrega vrši se na osnovu praćenja vrednosti klirensa kreatinina (CL_{kr}) u mL/min. Vrednost za CL_{kr} u (mL/min) određuje se na osnovu vrednosti kreatinina u serumu (mg/dl), pomoću sledeće formule:

$$CL_{cr} = \frac{[140 - \text{godine}] \times \text{težina}(kg)}{72 \times \text{kreatinin}(mg / dl)} (\times 0.85 \text{ žene})$$

Tabela prikazuje podešavanje režima doziranja kod odraslih pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega:

Grupe pacijenata	Klirens kreatinina CLcr (mL/min)	Doziranje i učestalost doziranja
Normalna funkcija bubrega	≥ 80	10 mg jednom dnevno
Blago oštećenje bubrega	50-79	10 mg jednom dnevno
Umereno oštećenje bubrega	30-49	5 mg jednom dnevno
Teško oštećenje bubrega	<30	5 mg svaki drugi dan
Krajnji stadijum bubrežne bolesti (pacijenti koji su na dijalizi)	<10	kontraindikovano

Kod pedijatrijskih pacijenata koji imaju oštećenu bubrežnu funkciju, doziranje se prilagođava individualno u skladu sa renalnim klirensom, godinama starosti i telesnom masom.

Pacijenti sa oštećenom funkcijom jetre:

, Nije potrebno prilagođavati režim doziranja ukoliko pacijent ima samo poremećaj funkcije jetre.

Pacijenti sa oštećenom funkcijom i jetre i bubrega:

Preporučuje se prilagođavanje režima doziranja (videti deo koji se odnosi na „pacijente sa umerenim do teškim oštećenjem funkcije bubrega“).

Način primene:

Tablete treba progutati sa čašom vode.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu, na bilo koju pomoćnu supstancu koju lek sadrži, na hidroksizin ili bilo koji derivat piperazina.

Pacijenti sa teškim oblikom oštećenja bubrežne funkcije sa vrednostima za klirens kreatinina manjim od 10 mL/min.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Pri terapijskim dozama ovog leka, nisu ispoljene klinički značajne interakcije sa alkoholom (za vrednosti alkohola u krvi od 0,5 g/L). I pored toga, oprez je neophodan pri istovremenoj upotrebi alkohola.

Cetirizin može da poveća rizik od urinarne retencije, potreban je oprez kod pacijenata sa predispozicijom za pojavu urinarne retencije (npr. lezije kičmene moždine, hiperplazija prostate). Oprez je neophodan kod pacijenata sa epilepsijom i pacijenata kod kojih postoji rizik od pojave konvulzija.

Alergijski kožni testovi se inhibiraju antihistaminicima, stoga pre izvođenja testova mora proći period eliminacije leka (od 3 dana).

Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom, ne treba da koriste lek cetirizin.

Pedijatrijska populacija:

Ne preporučuje se upotreba formulacije tipa film tableta kod dece mlađe od 6 godina, zbog toga što ne omogućava adekvatno prilagođavanje doze.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Na osnovu farmakokinetičkog, farmakodinamskog profila i tolerancije cetirizina, ne očekuju se interakcije sa ovim antihistaminikom.

Nisu prijavljene ni farmakodinamske ni značajne farmakokinetičke interakcije sa drugim lekovima tokom sprovedenih studija o međusobnim interakcijama lekova, prvenstveno sa pseudoefedrinom ili teofilinom (doze od 400 mg/dnevno).

Hrana ne utiče na stepen resorpcije, ali smanjuje brzinu resorpcije cetirizina.

4.6. Primena u periodu trudnoće i dojenja

Trudnoća

Veoma retki su klinički podaci o izloženosti cetirizinom tokom trudnoće. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na direktne ili indirektne štetne efekte leka na trudnoću, embriofetalni razvoj, porođaj ili postnatalni razvoj.

Pri propisivanju i primeni ovog leka kod trudnica, potreban je oprez.

Dojenje

Cetirizin se izlučuje u majčino mleko u koncentraciji koja predstavlja 25% do 90% od one koja se meri u plazmi. Oprez je potreban pri propisivanju ovog leka tokom perioda dojenja.

4.7. Uticaj na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja motornim vozilom i rukovanja mašinama

Objektivna merenja i procene sposobnosti upravljanja vozilom, vremena nastupanja sna i performanse na proizvodnoj liniji, nisu pokazala klinički značajne efekte pri primeni preporučene doze cetirizina od 10 mg.

Pacijenti koji nameravaju da upravljaju motornim vozilom, oni koji su uključeni u aktivnosti koje zbog povećanog rizika iziskuju posebnu pažnju, ili upravljaju mašinama, ne smeju prekoračiti preporučenu dozu i mora se uzeti u obzir individualni odgovor na ovaj lek. Kod osetljivih grupa pacijenata, istovremena upotreba alkohola i drugih depresora centralnog nervnog sistema, može da izazove dodatno smanjenje pažnje i radnih sposobnosti.

4.8. Neželjena dejstva

Kliničke studije pokazale su da cetirizin, primenjen u preporučenim dozama, ispoljava blaga neželjena dejstva na centralni nervni sistem od kojih su najčešća: somnolencija-pospanost, zamor, vrtoglavica i glavobolja. Prijavljeni su i pojedinačni slučajevi paradoksalne stimulacije centralnog nervnog sistema. Iako je cetirizin selektivni antagonist perifernih H₁-receptora i ima neznatnu antiholinergičku aktivnost,

zabeleženi su izolovani slučajevi : otežano mokrenje, poremećaj akomodacije oka i suva usta. Zabeleženi su slučajevi funkcionalnih poremećaja testova jetre, sa povišenim vrednostima enzima jetre I povećanim vrednostima bilirubina. Većina ovih poremećaja nestaje sa obustavom primene terapije lekom cetirizin-dihidrohloridom.

Podaci iz kliničkih studija:

Podaci o bezbednosnom profilu cetirizina (učestalosti neželjenih dejstava) dobijeni su iz dvostruko slepih, kontrolisanih kliničkih studija koje su rađene u odnosu na placebo ili neke druge antihistaminike, u preporučenim dozama (koje odgovaraju dozi od 10 mg cetirizina dnevno), i koje su obuhvatile više od 3200 pacijenata.

Objedinjavanjem podataka dobijena su sledeća prijavljena neželjena dejstva za cetirizin 10 mg, čija je učestalost veća od 1,0 %.

Neželjena dejstva (WHO-ART)	Cetirizin 10 mg (n= 3260)	Placebo (n = 3061)
Organizam kao celina – opšti poremećaji		
Zamor	1,63 %	0,95 %
Poremećaji centralnog i perifernog nervnog sistema		
Vrtoglavica	1,10 %	0,98 %
Glavobolja	7,42 %	8,07 %
Poremećaji gastrointestinalnog sistema		
Abdominalni bol	0,98 %	1,08 %
Suva usta	2,09 %	0,82 %
Mučnina	1,07 %	1,14 %
Psihijatriski poremećaji		
Somnolencija	9,63 %	5,00 %
Poremećaji respiratornog sistema		
Faringitis	1,29 %	1,34 %

Iako se statistički češće javila nego sa placebo, u većini slučajeva somnolencija je bila blaga do umerena. Objektivni testovi izvođeni u drugim studijama pokazali su da terapija preporučenim dnevnim dozama, kod zdravih, mladih, dobrovoljaca nije uticala na uobičajene dnevne aktivnosti.

Objedinjavanjem podataka dobijenih iz placebo-kontrolisanih kliničkih studija, o izloženosti dece uzrasta od 6 meseci do 12 godina, dobijena su sledeća prijavljena neželjena dejstva, čija je učestalost veća od 1,0%.

Neželjena dejstva (WHO-ART)	Cetirizin 10 mg (n= 1656)	Placebo (n = 1294)
Poremećaji gastrointestinalnog sistema		
Dijareja	1,0 %	0,6 %
Psihijatriski poremećaji		

Somnolencija	1,8 %	1,4 %
Poremećaji respiratornog sistema		
Rinitis	1,4 %	1,1 %
Organizam kao celina – opšti poremećaji		
Zamor	1,0 %	0,3 %

Postmarketinška iskustva

Pored neželjenih dejstava prijavljenih tokom kliničkih studija prikazanih u prethodnim tabelama, u postmarketinškom iskustvu prijavljivana su sledeća neželjena dejstva. Neželjena dejstva su opisana prema MeDRA klasifikaciji u skladu sa klasama sistema organa (SOC), prema učestalosti na osnovu postmarketinškog iskustva :

Veoma česta ($\geq 1/10$); česta ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); povremena ($\geq 1/1.000$ i $< 1/100$); retka ($\geq 1/10.000$ i $< 1/1.000$); veoma retka ($< 1/10.000$); nepoznata učestalost (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Poremećaji na nivou krvi i limfnog sistema:

Veoma retka: trombocitopenija;

Imunološki poremećaji:

Retka: reakcija preosetljivosti;

Veoma retka: anafilaktički šok;

Poremećaji metabolizma i ishrane:

Nepoznata: povećan apetit;

Psihijatrijski poremećaji:

Povremena: agitacija;

Retka: agresivnost, konfuzija, depresija, halucinacije, nesаница;

Veoma retka: tikovi;

Nepoznata: suicidalne ideje;

Poremećaji nervnog sistema:

Povremena: parestezija;

Retka: konvulzije;

Veoma retka: disgeuzija, sinkopa, tremor, distonija, diskinezija;

Nepoznata: amnezija, poremećaj pamćenja;

Poremećaji na nivou oka:

Veoma retka: poremećaji akomodacije oka, zamućen vid, okulogiracija;

Poremećaji uha i centra za ravnotežu:

Nepoznata: vertigo;

Kardiološki poremećaji:

Retka: tahikardija;

Gastrointestinalni poremećaji:

Povremena: dijareja;

Hepatobilijarni poremećaji:

Retka: poremećaj funkcionalnih testova jetre (povišene vrednosti transaminaza, alkalne fosfataze, γ -GT i bilirubina);

Poremećaji na nivou kože i potkožnog tkiva:

Povremena: pruritus, osip;

Retka: urtikarija;

Veoma retka: angioneurotski edem, reakcije na koži izazvane lekovima;

Poremećaji na nivou bubrega i urinarnog sistema:

Veoma retka: otežano mokrenje, mokrenje bez kontrole;

Nepoznata: retencija urina;

Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene:

Povremena: astenija (slabost), malaksalost;

Retka: edem;

Ispitivanja:

Retka: povećanje telesne mase.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije

Nacionalni centar za farmakovigilancu

Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd

Republika Srbija

fax: +381 (0)11 39 51 131

website: www.alims.gov.rs

e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Simptomi

Simptomi predoziranja cetirizinom uglavnom su vezani za efekte na centralni nervni sistem ili sa dejstvima koja mogu da ukazuju na antiholinergična dejstva.

Neželjena dejstva prijavljena nakon uzimanja najmanje 5 puta veće doze od preporučene dnevne doze, su: konfuzija, dijareja, vrtoglavica, zamor, glavobolja, malaksalost, midrijaza, pruritus, uznemirenost, sedacija, pospanost, stupor, tahikardija, tremor, retencija urina.

Zbrinjavanje slučajeva predoziranja

Ne postoji specifični antidot za cetirizin.

Ako dođe do predoziranja preporučuje se simptomatska i suportivna terapija. Može se razmotriti ispiranje želuca neposredno nakon unosa. Cetirizin se ne može efikasno ukloniti dijalizom.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Antihistaminici za sistemsku primenu - derivati piperazina

ATC kod: R06AE07

Cetirizin je, humani metabolit hidroksizina, snažan i selektivan antagonist perifernih H₁-receptora. *In-vitro* studije o vezivanju za receptore, nisu pokazale merljiv afinitet za druge receptore osim H₁-receptora.

Pored antagonističkog efekta na H₁ receptorima, pokazano je da cetirizin ispoljava antialergijsku aktivnost: pri dozama od 10 mg jednom ili dva puta dnevno, cetirizin je inhibirao kasnu fazu migracije eozinofila u koži i konjunktivi, kod osoba sa atopijskim tipom preosetljivosti koji su bili izloženi alergenima.

Studije na zdravim dobrovoljcima su pokazale da cetirizin, u dozama od 5 i 10 mg, snažno inhibira pojavu crvenila, otoka i svraba na koži (reakcije preosetljivosti na koži), indukovanu visokim koncentracijama histamina u koži, ali korelacija sa efikasnošću nije ustanovljena.

U studiji na deci, uzrasta od 5 do 12 godina, koja je trajala 35 dana, nije ustanovljena pojava tolerancije na antihistaminske efekte cetirizina (supresija kožnih reakcija preosetljivosti). Po prestanku terapije cetirizinom, posle ponavljane primene, normalna reaktivnost kože na histamin vraća se u roku od 3 dana.

U 6-nedeljnoj, placebo-kontrolisanoj studiji na 186 pacijenata sa alergijskim rinitisom i blagom do umerenom formom astme, pokazano je da cetirizin u dozi od 10 mg, jednom dnevno, poboljšava simptome rinitisa, a ne utiče na funkciju pluća. Ova studija potvrdila je bezbednost primene cetirizina kod pacijenata sa alergijom i blagom do umerenom astmom.

U jednoj placebo-kontrolisanoj studiji, cetirizin primenjen u visokim dnevnim dozama od 60 mg, u toku sedam dana, nije izazvao statistički značajno produženje QT-intervalu.

Pokazano je da cetirizin u preporučenim dozama, poboljšava kvalitet života kod pacijenata sa perenijalnim (nesezonskim) i sezonskim alergijskim rinitisom.

5.2. Farmakokinetički podaci

U stanju ravnoteže, koncentracije u plazmi su oko 300 ng/mL i postižu se u roku od $1,0 \pm 0,5$ h. Nije uočena akumulacija cetirizina nakon ponovljenih dnevnih doza od 10 mg u toku 10 dana.

Distribucija farmakokinetičkih parametara, kao što su maksimalna koncentracija u plazmi (C_{max}) i

površina ispod krive (AUC), je unimodalna kod zdravih dobrovoljaca.

Hrana ne utiče na stepen resorpcije, ali smanjuje brzinu resorpcije cetirizina. Stepenn bioraspoloživosti je sličan kada se cetirizin primeni u obliku rastvora, kapsula ili tableta.

Prividni volumen distribucije je 0,50 L/kg. Vezivanje za proteine plazme je $93 \pm 0,3\%$. Cetirizin ne modifikuje vezivanje varfarina za proteine plazme.

Cetirizin ne podleže značajnom efektu prvog prolaza. Oko dve trećine primenjene doze izlučuje se nepromenjeno putem urina. Poluvreme eliminacije je oko 10 sati.

Cetirizin ispoljava linearnu kinetiku u opsegu doza od 5 mg do 60 mg.

Posebne populacije pacijenata

Stariji pacijenti: kod 16 starijih pacijenata, nakon pojedinačne oralne doze od 10 mg, poluvreme eliminacije produženo je za oko 50%, a klirens je smanjen za oko 40 % u odnosu na iste parametre kod odraslih pacijenata. Smatra se da je smanjenje klirensa cetirizina kod starijih dobrovoljaca u vezi sa smanjenom renalnom funkcijom.

Deca i odojčad: poluvreme eliminacije cetirizina je skraćeno na oko 6 sati kod dece, od 6-12 godina, a na 5 sati kod dece od 2-6 godina. Kod odojčadi starosti od 6-24 meseca poluvreme eliminacije skraćeno je na 3,1 sat.

Pacijenti sa bubrežnom insuficijencijom: farmakokinetika cetirizina bila je slična kod pacijenata sa blagom insuficijencijom (klirens kreatinina veći od 40 mL/min), kao kod dobrovoljaca sa normalnom funkcijom bubrega.

Pacijenti sa bubrežnom insuficijencijom: farmakokinetika cetirizina bila je slična kod pacijenata sa blagom insuficijencijom (klirens kreatinina veći od 40 mL/min), kao kod dobrovoljaca sa normalnom funkcijom bubrega.

Pacijenti sa umerenom bubrežnom insuficijencijom imali su trostruko povećanje poluživota i 70% smanjenje klirensa u poređenju sa dobrovoljcima sa normalnom funkcijom.

Pacijenti na hemodijalizi (klirens kreatinina manji od 7 mL/min) kojima je data pojedinačna oralna doza od 10 mg cetirizina imali su trostruko povećanje poluživota i 70% smanjenje klirensa u poređenju sa dobrovoljcima sa normalnom funkcijom.

Cetirizin se slabo eliminiše hemodijalizom. Neophodno je prilagoditi doziranje kod pacijenata sa umerenom i teškom bubrežnom insuficijencijom (videti odeljak 4.2).

Pacijenti sa oštećenom funkcijom jetre: pacijenti sa hroničnim bolestima jetre (hepatocelularna, holestatska i bilijarna ciroza) nakon uzimanja pojedinačne doze od 10 mg i 20 mg cetirizina, poluvreme eliminacije povećano je za 50%, a klirens je smanjen za 40%, u poređenju sa zdravim dobrovoljcima.

Prilagođavanje doziranja neophodno je samo u slučajevima kada je oštećena funkcija jetre udružena sa oštećenom funkcijom bubrega.

5.3. Preklinički podaci o bezbednosti leka

Predklinički podaci dobijeni na osnovu konvencionalnih farmakoloških ispitivanja bezbednosti, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, karcinogenog potencijala i reproduktivne toksičnosti, ne ukazuju na posebne opasnosti pri primeni leka kod ljudi.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Sastav jezgra tablete:

Laktoza, monohidrat;
Celuloza, mikrokristalna;
Silicijum dioksid, koloidni, bezvodni;
Skrob, kukuruzni;
Talk;
Magnezijum-stearat.

Sastav filma Opadry white 31F58914:

Hipromeloza (E 464);
Laktoza, monohidrat;
Titan-dioksid (E171);
Makrogol 4000;
Natrijum-citrat, dihidrat.

6.2. Inkompatibilnost

Nisu poznate.

6.3. Rok upotrebe

3 godine
Lek ne koristiti po isteku roka upotrebe označenog na pakovanju.

6.4. Posebne mere upozorenja pri čuvanju

Lek ne zahteva posebne uslove čuvanja. Čuvati u originalnom pakovanju.
Lek čuvati van domašaja i vidokruga dece.

6.5. Priroda i sadržaj kontaktne ambalaže

Unutrašnje pakovanje: blister PVC/AL sa po 10 film tableta.
Spoljnje pakovanje: složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze dva PVC/AL blistera sa po 10 film tableta i Uputstvo za lek..

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka

Neupotrebljeni lek se uništava u skladu sa važećim propisima.



Agencija za lekove i
medicinska sredstva Srbije

7. NOSILAC DOZVOLE

SLAVIAMED D.O.O. BEOGRAD

Bulevar Oslobođenja 177, Beograd

8. BROJ PRVE DOZVOLE I OBNOVE DOZVOLE

Broj prve dozvole: 6387/2010/12

Broj obnove dozvole:

515-01-02794-15-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE

Datum izdavanja prve dozvole: 08.11.2010.

Datum izdavanja obnove dozvole: 11.03.2016.godine

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Decembar, 2015.godine