

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

ALERGOSAN[®] S, 10 mg, film tablete

INN: cetirizin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna film tableta sadrži: 10 mg cetirizin-dihidroklorida.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom:

jedna film tableta sadrži 59,80 mg laktoze, monohidrat.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Uniformne, okrugle, bikonveksne, bele, film tablete.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

ALERGOSAN S film tablete se primenjuju kod odraslih i dece starije od 12 godina:

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

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

10 mg jednom dnevno (1 tableta).

Specijalne populacije

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

Oštećena funkcija bubrega

Nema podataka o odnosu efikasnosti/bezbednosti cetirizina, kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega. S obzirom na to da se eliminacija cetirizina uglavnom odvija preko bubrega (videti odeljak 5.2), u slučajevima kada se ne može primeniti druga terapija, treba individualno prilagoditi dozu i interval doziranja u skladu sa bubrežnom funkcijom prema tabeli navedenoj u nastavku teksta. 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:

$$CL_{cr} = \frac{[140 - \text{starost (godine)}] \times \text{telesna masa (kg)}}{72 \times \text{kreatinin u serumu (mg/dL)}} \quad (\times 0,85 \text{ za žene})$$

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 preporučuje se upotreba sirupa
Teško oštećenje bubrega	<30	5 mg svaki drugi dan preporučuje se upotreba sirupa
Krajnji stadijum bubrežne bolesti (pacijenti koji su na dijalizi)	<10	kontraindikovano

Oštećenje funkcije jetre:

Nije potrebno prilagođavati režim doziranja ukoliko pacijent ima samo poremećaj funkcije jetre. Kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre i bubrega se preporučuje prilagođavanje režima doziranja (videti deo koji se odnosi na pacijente sa umerenim do teškim oštećenjem funkcije bubrega).

Pedijatrijska populacija

Adolescenti 12 godina i stariji:

10 mg jednom dnevno (1 tableta).

Primena cetirizina u dozi od 5 mg nije moguća sa doznim oblikom ALERGOSAN S film tablete. Za primenu cetirizina u dozi od 5 mg koristiti dostupne lekove odgovarajuće jačine (ALERGOSAN 1mg/1 mL, oralni rastvor).

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

Način primene:

Tablete treba progutati sa dovoljnim količinom vode (čaša vode).

Dužina trajanja terapije, u kontinuitetu, ne bi trebalo da bude veća od 30 dana, a nakon ovog perioda, pacijent treba da se konsultuje sa svojim lekarom.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1, na hidrosizin ili bilo koji derivat piperazina.

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

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Pri terapijskim dozama ovog leka nisu se javile 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 smeju koristiti ovaj lek.

Pruritus i/ili urtikarija se mogu pojaviti kada se prekine upotreba cetirizina, čak i ako ti simptomi nisu bili prisutni pre početka lečenja. U nekim slučajevima, simptomi mogu biti intenzivni i mogu zahtevati ponovnu terapiju. Simptomi bi trebalo da se povuku nakon ponovnog pokretanja terapije.

Pedijatrijska populacija:

Kod dece mlađe od 12 godina ne preporučuje se upotreba film tableta, zato što ovaj oblik ne dozvoljava odgovarajuće prilagođavanje doze. Preporučuje se upotreba pedijatriskih formulacija cetirizina (ALERGOSAN 1 mg/1 mL, oralni rastvor).

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.

Kod osetljivih pacijenata istovremeno uzimanje alkohola ili drugih depresora CNS-a može prouzrokovati dodatno smanjenje pažnje i smetnje u obavljanju određenih aktivnosti, iako cetirizin ne pojačava dejstvo alkohola (za koncentracije alkohola u krvi 0,5 g/L).

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Prospektivno prikupljeni podaci o ishodima prilikom izloženosti tokom trudnoće ne sugerišu na toksičnost za majku ili fetalnu/embrionsku toksičnost. 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.

Plodnost

Ograničeni su podaci o plodnosti kod ljudi, ali nije identifikovan nikakav uticaj na bezbednost. Podaci na životinjama ne ukazuju na uticaj na humanu reprodukciju.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Objektivna merenja i procene sposobnosti upravljanja vozilom, vremena nastupanja sna i performance na proizvodnoj liniji, nisu pokazale klinički značajne efekte pri primeni preporučene doze cetirizina od 10 mg. Međutim, pacijenti kod kojih se javi pospanost pri upotrebi leka, trebalo bi da se uzdrže od upravljanja vozilom, upravljanja mašinama ili od aktivnosti koje iziskuju posebnu pažnju. Ovi pacijenti ne smeju prekoračiti preporučenu dozu i mora se uzeti u obzir individualni odgovor na ovaj lek.

4.8. Neželjena dejstva

- Pregled kliničkih studija

Kliničke studije pokazale su da cetirizin, primenjen u preporučenim dozama, ispoljava blaga neželjena dejstva na centralni nervni sistem od kojih su najčešća: somnolencija, 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-dihidroklorid.

- Lista neželjenih dejstava

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)
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene		
Zamor	1,63 %	0,95 %
Poremećaji nervnog sistema		
Vrtoglavica	1,10 %	0,98 %
Glavobolja	7,42 %	8,07 %
Gastrointestinalni poremećaji		
Abdominalni bol	0,98 %	1,08 %
Suva usta	2,09 %	0,82 %
Mučnina	1,07 %	1,14 %
Psihijatrijski poremećaji		
Somnolencija	9,63 %	5,00 %
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji		
Faringitis	1,29 %	1,34 %

Iako se statistički češće javila nego sa placebom, 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.

Pedijatrijska populacija

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)
Gastrointestinalni poremećaji		
Dijareja	1,0 %	0,6 %
Psihijatrijski poremećaji		
Somnolencija	1,8 %	1,4 %
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji		

Rinitis	1,4 %	1,1 %
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene		
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 MedDRA klasifikaciji u skladu sa klasama sistemima organa (SOC), prema učestalosti na osnovu postmarketinškog iskustva:

Veoma česta ($\geq 1/10$); česta ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); veoma retko ($< 1/10000$); nepoznata učestalost (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Poremećaji krvi i limfnog sistema:

Veoma retko: trombocitopenija;

Poremećaji imunskog sistema

Retko: reakcija preosetljivosti;

Veoma retko: anafilaktički šok;

Poremećaji metabolizma i ishrane:

Nepoznata učestalost: povećan apetit;

Psihijatrijski poremećaji:

Povremeno: agitacija;

Retko: agresivnost, konfuzija, depresija, halucinacije, nesanica;

Veoma retko: tikovi;

Nepoznata učestalost: suicidalne ideje, noćne more;

Poremećaji nervnog sistema:

Povremeno: parestezija;

Retko: konvulzije;

Veoma retko: poremećaj osećaja ukusa, sinkopa, tremor, distonija, diskinezija;

Nepoznata učestalost: amnezija, poremećaj u pamćenju;

Poremećaji oka:

Veoma retko: poremećaj akomodacije oka, zamućen vid, okulogirija;

Poremećaji uha i labirinta

Nepoznata učestalost: vertigo;

Kardiološki poremećaji:

Retko: tahikardija;

Gastrointestinalni poremećaji:

Povremeno: dijareja;

Hepatobilijarni poremećaji:

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

Nepoznata učestalost: hepatitis;

Poremećaji kože i potkožnog tkiva:

Povremeno: pruritus, osip;

Retko: urtikarija;

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

Nepoznata učestalost: akutna generalizovana egzatemozna pustuloza;

Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva

Nepoznata učestalost: artralgiya;

Poremećaji bubrega i urinarnog sistema:

Veoma retko: otežano mokrenje, mokrenje bez kontrole;

Nepoznata učestalost: retencija urina;

Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene:

Povremeno: astenija (slabost), malaksalost;

Retko: edem;

Ispitivanja:

Retko: povećanje telesne mase.

Opis izabranih neželjenih dejstava

Nakon prestanka uzimanja cetirizina, prijavljen je pruritus (intenzivan svrab) i / ili urtikarija.

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 i retencija urina.

Zbrinjavanje slučajeva predoziranja

Ne postoji specifični antidot za cetirizin.

Ako dođe do predoziranja preporučuje se simptomatska i suportivna terapija. Može se razmotriti i ispiranje želuca neposredno nakon unosa leka.

Cetirizin se ne može efikasno ukloniti dijalizom.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Antihistaminici za sistemsku primenu -derivati piperazina

ATC šifra: R06AE07

Mehanizam delovanja

Cetirizin, 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.

Farmakodinamski efekti

Pored antagonističkog efekta na H₁ receptore, 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 vežnjači (konjunktivi), kod ispitanika sa atopijom, koji su bili izloženi alergenima.

Klinička efikasnosti i bezbednost

Studije na zdravim dobrovoljcima pokazale su 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 6-nedeljnoj, placebo-kontrolisanoj studiji sprovedenoj na 186 pacijenata sa alergijskim rinitisom i blagom do umerenom formom astme, pokazano je da cetirizin u dozi od 10 mg jednom dnevno, ublažava 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 visokoj dozi od 60 mg dnevno tokom sedam dana, nije izazvao statistički značajno produženje QT-intervala.

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

Pedijatrijska populacija

U studiji sprovedenoj na deci, uzrasta između 5 i 12 godina, koja je trajala 35 dana, nije ustanovljena tolerancija na antihistaminsko dejstvo cetirizina (supresija kožnih reakcija preosetljivosti). Po prestanku terapije cetirizinom, posle ponavljane primene, normalna reaktivnost kože na histamin vraća se u roku od 3 dana.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

U stanju ravnoteže, koncentracije u plazmi su oko 300 nanograma/mL i postižu se u roku od $1,0 \pm 0,5$ h. Distribucija farmakokinetičkih parametara, kao što su maksimalna koncentracija u plazmi (C_{max}) i površina ispod krive (PIK), je unimodalna kod zdravih dobrovoljaca.

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

Distribucija

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

Biotransformacija

Cetirizin ne podleže značajnom efektu prvog prolaza.

Eliminacija

Poluvreme eliminacije je oko 10 sati i nije zabeležena akumulacija cetirizina nakon dnevnih doza od 10 mg tokom 10 dana. Oko dve trećine doze se izlučuju nepromenjeno urinom.

Linearnost/Nelinearnost

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

Oštećenje funkcije bubrega

Farmakokinetika cetirizina bila je slična kod pacijenata sa blagim oštećenjem funkcije (klirens kreatinina veći od 40 mL/min), kao kod dobrovoljaca sa normalnom funkcijom bubrega. Pacijenti sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega imali su tri puta veće poluvreme eliminacije 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 tri puta veće poluvreme eliminacije i 70% smanjenje klirensa u poređenju sa dobrovoljcima sa normalnom funkcijom.

Cetirizin se slabo eliminiše hemodijalizom. Neophodno je prilagoditi doziranje kod pacijenata sa umerenim i teškim oštećenjem funkcije bubrega (videti odeljak 4.2).

Oštećenje funkcije jetre

Pacijenti sa hroničnim bolestima jetre (hepatocelularna, holestatska i bilijarna ciroza) nakon uzimanja pojedinačne doze od 10 mg ili 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.

Stariji pacijenti

Nakon pojedinačne oralne doze od 10 mg, poluvreme eliminacije se povećalo za oko 50 %, a klirens se smanjio za 40 % kod 16 starijih ispitanika u poređenju sa zdravim ispitanicima. Smatra se da je smanjenje klirensa cetirizina kod starijih dobrovoljaca u vezi sa smanjenom renalnom funkcijom.

Pedijatrijska populacija

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.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinički 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;
Krospovidon;
Kopovidon;
Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni;
Magnezijum-stearat.

Sastav omotača tablete:

Hipromeloza;
Makrogol 6000;
Titan-dioksid (E171);
Talk;
Dimetikon.

6.2. Inkompatibilnost

Nisu poznate.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Lek ne zahteva posebne temperaturne uslove čuvanja. Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje: PVC/PVDC/Al blister sa 10 film tableta.

Spoljašnje pakovanje: složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi jedan PVC/PVDC/Al blister sa 10 film tableta i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Neupotrebljeni lek se uništava u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

SLAVIAMED DOO BEOGRAD
Bulevar oslobođenja 97
Beograd-Voždovac

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj prve dozvole: 515-01-03872-16-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 08.05.2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Maj, 2019.