

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Cetirizine Alvogen[®], 10 mg, film tableta

INN: cetirizin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna film tableta sadrži: 10 mg cetirizina-dihidroklorida.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom: jedna film tableta sadrži 100,20 mg laktoze, monohidrat.
Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Bele, okrugle, bikoveksne, film tablete, sa utisnutom oznakom 'A' na jednoj strani tablete i podeonom linijom na drugoj strani.

Podeona linija služi za podelu tableta na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Kod odraslih i dece uzrasta od 6 godina i stariju, cetirizin je indikovao:

- za ublažavanje nazalnih i okularnih simptoma koji se javljaju kod sezonskog i perenijalnog alergijskog rinitisa,
- za ublažavanje simptoma kod hronične idiopatske urtikarije.

4.2. Doziranje i način primene

Način primene

10 mg jednom dnevno (jedna tableta).

Posebne populacije

Starije osobe

Podaci ne ukazuju na potrebu smanjivanja doze kod starijih osoba ukoliko im je očuvana normalna bubrežna funkcija.

Pacijenti sa umerenom do teškom insuficijencijom bubrega:

Nema podataka koji dokumentuju odnos efikasnost/bezbednost cetirizina, za primenu 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 terapija drugim lekom, treba pojedinačno prilagoditi dozu i interval doziranja u skladu sa bubrežnom funkcijom prema sledećoj tabeli. Procena stepena oštećenja funkcije bubrega vrši se na osnovu praćenja vrednosti klirensa kreatinina (CL_{kr}) u mL/min. Vrednost za CL_{cr} u (mL/min) procenjuje se preko vrednosti kreatinina u serumu (mg/dL), pomoću sledeće formule:

CLcr =	[140 - godine starosti] x telesna masa (kg)	(x 0,85 za žene)
	72 x kreatinin u serumu (mg/dL)	

Tabela prikazuje usklađivanje doziranja cetirizina za odrasle pacijente sa oštećenom funkcijom bubrega

Grupa	Kreatinin klirens (mL/min)	Doza i interval doziranja
Normalna funkcija bubrega	≥ 80	10 mg jednom dnevno
Blaga	50 – 79	10 mg jednom dnevno
Umerena	30 – 49	5 mg jednom dnevno
Teška	< 30	5 mg jednom svaka 2 dana
Terminalni stadijum, pacijenti na dijalizi	< 10	Kontraindikovano

Pacijenti sa oštećenom funkcijom jetre

Ukoliko postoji jedino poremećaj funkcije jetre, nije potrebno prilagođavati doziranje. Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega i jetre preporučuje se prilagođavanje doziranja (videti odeljak koji se odnosi na pacijente sa umerenim i teškim oštećenjem funkcije bubrega).

Pedijatrijska populacija

Formulacija u obliku tablete se ne sme primenjivati kod dece mlađe od 6 godina, jer se ne može omogućiti neophodno prilagođavanje doze.

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

Adolescenti stariji od 12 godina: 10 mg jednom dnevno (jedna tableta).

Kod pedijatrijskih pacijenata koji imaju oštećenu bubrežnu funkciju, doziranje se pojedinačno prilagođava s obzirom na klirens bubrega, godine starosti i telesnu težinu.

Način primene

Tablete treba progutati sa dovoljnom količinom tečnosti.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu, na bilo koju pomoćnu supstancu (navedene u odeljku 6.1), 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 koncentracije alkohola u krvi od 0,5 g/L). I pored toga, oprez je neophodan pri istovremenoj upotrebi alkohola.

Oprez je neophodan kod pacijenata sa predisponirajućim faktorima za nastanak urinarne retencije (npr. lezije kičmene moždine, hiperplazija prostate), jer cetirizin može da poveća rizik za nastanak urinarne retencije.

Oprez je neophodan kod pacijenata sa epilepsijom i pacijenata kod kojih postoji rizik od konvulzija.

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

Lek Cetirizine Alvogen sadrži laktozu. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom lapp laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom ne smeju koristiti ovaj lek.

Pruritus i/ili urtikarija se mogu pojaviti kad se prekine uzimanje cetirizina, čak i ako ovi simptomi nisu bili prisutni pre uvođenja terapije. U nekim slučajevima simptomi se mogu pojačati i zahtevati ponovno uvođenje terapije. Simptomi bi trebali nestati kada se terapija nastavi.

Pedijatrijska populacija

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

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 studija, prvenstveno sa pseudoefedrinom ili teofilinom (doze od 400 mg/dnevno).

Prisustvo hrane ne utiče na obim resorpcije cetirizina, mada se smanjuje količina koja se resorbuje u jedinici vremena.

Kod osetljivih pacijenata istovremeno uzimanje alkohola ili drugih depresora CNS-a može prouzrokovati dodatno smanjenje pažnje i pogoršanje performansi, iako cetirizin ne pojačava dejstvo alkohola (koncentracija u krvi 0,5 g/L).

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Prospektivno prikupljeni podaci o uticaju cetirizina na ishod trudnoće ne ukazuju na potencijalnu toksičnost na majku ili fetus/embrion. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na direktna ili indirektna štetna dejstva 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

Dostupni su ograničeni podaci vezani za plodnost kod ljudi, međutim, bezbednosni rizici nisu zabeleženi. Podaci ispitivanja na životinjama ne ukazuju na bezbednosne rizike vezane za reprodukciju kod ljudi.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Objektivna merenja i procene sposobnosti upravljanja vozilom, vremena nastupanja sna i performanse na montažnoj liniji, nisu pokazale klinički značajna dejstva tokom primene preporučene doze od 10 mg cetirizina.

Ipak, pacijenti koji su osetili pospanost treba da se uzdrže od upravljanja vozilima, angažovanja u potencijalno opasnim aktivnostima i rukovanja mašinama. Oni ne smeju prekoračiti preporučenu dozu i mora se uzeti u obzir individualna reakcija na ovaj lek.

4.8. Neželjena dejstva

Kliničke studije

- Pregled

Kliničke studije pokazale su da cetirizin, primenjen u preporučenim dozama, ispoljava blaga neželjena dejstva na CNS uključujući somnolenciju, zamor, nesvesticu i glavobolju. Prijavljeni su i slučajevi paradoksalne stimulacije CNS-a.

Iako je cetirizin selektivni antagonist perifernih H1 receptora i ima neznatnu antiholinergičku aktivnost, zabeleženi su izolovani slučajevi otežanog mokrenja, poremećaja akomodacije oka i suva usta.

Zabeleženi su slučajevi poremećaja funkcije jetre, sa povišenim vrednostima jetrinih enzima udružene sa povećanim vrednostima bilirubina. Većina ovih poremećaja nestaje prekidom terapije sa cetirizin dihidrohloridom.

- Neželjena dejstva

Dvostruko slepa kontrolisana klinička ispitivanja poredila su cetirizin sa placebo ili drugim antihistaminicima

pri preporučenim dozama (10 mg cetirizina dnevno) na više od 3200 ispitanika izloženih cetirizinu. Tako su dobijeni kvantifikovani podaci o bezbednosti.

U ovom uzorku, u ispitivanjima koja su kontrolisana placebo, zabeležena su sledeća neželjena dejstva sa 10

mg cetirizina, pri stopama od 1,0% ili većim:

Neželjena dejstva (WHO-ART)	Cetirizin 10 mg (n = 3260)	Placebo (n = 3061)
Telo kao celina – opšti poremećaji		
Zamor	1,63%	0,95%
Poremećaji centralnog i perifernog nervnog sistema		
Nesvestica	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%
Psihijatrijski poremećaji		

Somnolencija	9,63%	5,00%
Poremećaji respiratornog sistema		
Faringitis	1,29%	1,34%

Somnolencija kao neželjeno dejstvo javljala se češće kod pacijenata na cetirizinu nego na placebo, ali je u većini slučajeva imala blagu do umerenu formu. Objektivni testovi izvođeni u drugim studijama pokazali su da terapija preporučenim dnevnim dozama, kod mladih zdravih dobrovoljaca nije uticala na uobičajene dnevne aktivnosti.

Pedijatrijski pacijenti

Objedinjavanjem podataka dobijenih iz placebo-kontrolisanih kliničkih ili farmakokliničkih 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%
Psihijatrijski poremećaji		
Somnolencija	1,8%	1,4%
Poremećaji respiratornog sistema		
Rinitis	1,4%	1,1%
Telo 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 MedDRA rečniku u skladu sa klasama sistema organa (SOC), prema učestalosti na osnovu postmarketinškog iskustva.

Učestalost neželjenih dejstava je definisana na sledeći način: (veoma često: $\geq 1/10$), često: $\geq 1/100$ 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 retka: trombocitopenija

Poremećaji imunskog sistema

Retka: preosetljivost

Veoma retka: anafilaktički šok

Poremećaji metabolizma i ishrane

Nepoznate učestalosti: povećan apetit

Psihijatrijski poremećaji

Povremena: agitacija

Retka: agresivnost, konfuzija, depresija, halucinacije, nesanica

Veoma retka: tikovi

Nepoznate učestalosti: suicidalne ideje

Poremećaji nervnog sistema

Povremena: parestezija

Retka: konvulzije

Veoma retka: disgeuzija (poremećaj osećaja ukusa), sinkopa, tremor, distonija, diskinezija

Nepoznate učestalosti : amnezija, poremećaj pamćenja

Poremećaji oka

Veoma retka: poremećaj akomodacije oka, zamagljen vid, okulogirija (nekontrolisano kolutanje očima)

Poremećaji uha i centra za ravnotežu

Nepoznate učestalosti: vertigo

Kardiološki poremećaji

Retka: tahikardija

Gastrointestinalni poremećaji

Povremena: dijareja

Hepatobilijarni poremećaji

Retka: poremećaj vrednosti funkcionalnih testova jetre (povećanje vrednosti transaminaza, alkalne fosfataze, gama-GT i bilirubina)

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Povremena: pruritus, osip

Retka: urtikarija

Veoma retka: angioneurotski edem, reakcije na koži izazvane lekovima

Poremećaji bubrega i urinarnog sistema

Veoma retka: disurija, enureza

Nepoznata učestalost: retencija urina

Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene

Povremena: astenija (slabost), malaksalost

Retka: edem

Ispitivanja

Retka: povećanje telesne mase

Opis odabranih neželjenih reakcija

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 dejstva na CNS ili antiholinergička 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.

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 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.

Farmakodinamska dejstva

Pored anti H1 dejstva, pokazalo se da cetirizin ispoljava anti-alergijska dejstva: pri dozama od 10 mg jednom do dva puta dnevno, lek inhibira kasnu fazu regrutovanja eozinofila u koži i konjuktivi, kod osoba sa atopijskim tipom preosetljivosti na alergene.

Klinička efikasnost i bezbednost

Studije na zdravim dobrovoljcima pokazale su da cetirizin, u dozama od 5 i 10 mg snažno inhibira osećaj žarenja i svraba izazvan visokim koncentracijama histamina u koži, ali korelacija sa efikasnošću nije utvrđena.

U šestonedeljnoj, placebo kontrolisanoj studiji na 186 pacijenata sa alergijskim rinitisom i pratećom blagom do umerenom formom astme, pokazala je da cetirizin, u dozi od 10 mg dnevno, poboljšava simptome rinitisa i ne utiče na plućnu funkciju. Ova studija potvrdila je bezbednost primene cetirizina kod pacijenata sa alergijom i blagom do umerenom astmom.

U jednoj placebo kontrolisanoj studiji primenjene su visoke dnevne doze cetirizina od 60 mg tokom 7 dana, pri čemu nije primećeno statistički značajno produženje QT intervala.

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

Pedijatrijska populacija

Studija o izloženosti dece uzrasta od 5 do 12 godina u trajanju od 35 dana, nije dala dokaze o razvoju tolerancije na antihistaminska dejstva (ublažavanje osećaja žarenja i svraba) cetirizina. Po prestanku višekratne terapije cetirizinom, normalna reaktivnost kože na histamin obnavljala se u roku od 3 dana.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Maksimalna koncentracija u plazmi, u stanju ravnoteže, iznosi približno 300 nanograma/mL i postiže se za $1,0 \pm 0,5$ h.

Distribucija farmakokinetičkih parametara, kao što je maksimalna koncentracija u plazmi (C_{max}) i površina ispod krive (PIK), bila je unimodalna kod svih ispitanika.

Hrana ne smanjuje stepen resorpcije cetirizina, ali smanjuje brzinu resorpcije. Step en bioraspoloživosti je sličan kada se cetirizin daje kao rastvor, kapsule ili tablete.

Distribucija

Volumen distribucije iznosi 0,50 L/kg. Vezivanje cetirizina za proteine plazme iznosi $93 \pm 0,3$ %. Cetirizin ne menja vezivanje varfarina za proteine plazme.

Biotransformacija

Cetirizin ne podleže u značajnoj meri metabolizmu prvog prolaza.

Eliminacija

Terminalno poluvreme eliminacije iznosi približno 10 sati. Nije zabeležena akumulacija cetirizina nakon dnevnih doza od 10 mg tokom 10 dana. Oko dve trećine doze izlučuje se nepromenjeno putem urina.

Linearnost/nelinearnost

Cetirizin pokazuje linearnu kinetiku u rasponu doza od 5 do 60 mg.

Posebne populacije pacijenata

Pacijenti sa oštećenom bubrežnom funkcijom: farmakokinetika cetirizina bila je slična kod pacijenata sa blagim oštećenjem (klirens kreatinina veći od 40 mL / min), kao kod dobrovoljaca sa normalnom funkcijom bubrega. Pacijenti sa umerenim oštećenjem bubrežne funkcije imali su trostruko povećanje poluvremena 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 trostruko povećanje poluvremena eliminacije i 70% smanjenje klirensa u poređenju sa osobama sa normalnom funkcijom. Cetirizin se slabo eliminiše hemodijalizom. Neophodno je prilagoditi doziranje kod pacijenata sa umerenim i teškim oštećenjem bubrežne funkcije (videti odeljak 4.2).

Pacijenti sa oštećenom funkcijom jetre: pacijenti sa hroničnim bolestima jetre (hepatocelularnom, holestatskom i bilijarnom cirozom) nakon uzimanja pojedinačne doze od 10 mg i 20 mg cetirizina, imali su produženo poluvreme eliminacije od 50 %, uporedo sa smanjenim klirensom (40%) u poređenju sa zdravim ispitanicima.

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 produženo je za oko 50%, a klirens je smanjen za oko 40% kod 16 ispitanika starije životne dobi u odnosu na iste parametre kod mlađih

ispitanika. 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 uzrasta od 6-12 godina, na 5 sati kod dece uzrasta od 2-6 godina. Kod odojčadi i male dece, uzrasta od 6-24 meseci, poluvreme eliminacije je redukovano 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

Jezgro tablete:

- celuloza, mikrokristalna;
- laktoza, monohidrat;
- silicijum-dioksid, koloidni bezvodni;
- skrob, kukuruzni;
- talk, prečišćeni;
- magnezijum-stearat

Film tablete (Opadry White 31F5894):

- hipromeloza 15cP (E 464);
- laktoza, monohidrat;
- titan-dioksid (E 171);
- makrogol/PEG 4000;
- natrijum-citrat

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

3 godine

Nemojte koristiti lek posle isteka roka označenog na pakovanju.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati u originalnom pakovanju.

Čuvati van domašaja i vidokruga dece.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja <i posebne opreme za upotrebu, primenu ili implantaciju leka>

Unutrašnje pakovanje je PVC/Al blister.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 1 blister sa 20 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

ALVOGEN PHARMA D.O.O., Pašnjačka bb, Barice, Plandište

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

Broj obnove dozvole za stavljanje leka u promet: 515-01-03560-16-001

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

Datum prve dozvole:
30.01.2012.

Datum poslednje obnove dozvole: 16.06.2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Jun 2017.