

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Cetirizin SLAVIAMED, 5 mg/5 mL, sirup
INN: cetirizin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan mL sirupa sadrži: 1 mg cetirizin-dihidroklorida.
Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom: sorbitol 70% (nekristališući) (E 420), glicerol, propilenglikol, metilparahidroksibenzoat (E 218), propilparahidroksibenzoat (E 216).

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Sirup.
Bistar, bezbojan sirup, slatkog ukusa, sa aromom ananasa i pomorandže.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Cetirizin SLAVIAMED, sirup, indikovano je kod odraslih i dece od 2 godine i starije:

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

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Odrasli

10 mg jednom dnevno (10 mL sirupa (2 pune kašičice – ispuniti do poslednje graduisane oznake, priloženo u pakovanju)).

Posebne populacije

Stariji pacijenti

Podaci ne ukazuju na to da je potrebno redukovati dozu leka kod starijih kod kojih je očuvana funkcija bubrega.

Oštećenje 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 slučaju kada se ne može primeniti alternativna terapija, doziranje se mora prilagoditi individualno, u skladu sa funkcijom bubrega. Prilagodite dozu prema uputstvu datom u tabeli navedenoj u nastavku teksta. Kako bi se koristila tabela za prilagođavanje doziranja cetirizina kod ovih pacijenata, potrebna je procena njihovog klirensa kreatinina (CLcr) u mL/min. Vrednost za CLcr u (mL/min) može se odrediti na osnovu vrednosti kreatinina u serumu (mg/dL), pomoću sledeće formule:

$$\text{CLcr} = \frac{[140 - \text{starost (godine)}] \times \text{telesna masa (kg)}}{72 \times \text{kreatinin u serumu (mg/dL)}} (\times 0.85 \text{ za žene})$$

Prilagođavanje doziranja cetirizina za odrasle pacijente sa oštećenom funkcijom bubrega:

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

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebno prilagođavati doziranje kod pacijenta koji imaju samo oštećenje funkcije jetre. Kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre i oštećenjem funkcije bubrega preporučuje se prilagođavanje doziranja (videti iznad „Oštećenje funkcije bubrega“).

Pedijatrijska populacija

Deca uzrasta od 2 do 6 godina:

2,5 mg dva puta dnevno (2,5 mL sirupa (ispuniti do oznake 2,5 mL na kašičici priloženoj u pakovanju) dva puta dnevno).

Deca uzrasta od 6 do 12 godina:

5 mg dva puta dnevno (5 mL sirupa (ispuniti celu kašičicu – do poslednje graduisane oznake, priloženu u pakovanju) dva puta dnevno).

Adolescenti stariji od 12 godina:

10 mg jednom dnevno (10 mL sirupa (ispuniti dva puta celu kašičicu – do poslednje graduisane oznake, priloženu u pakovanju) jednom dnevno).

Kod pedijatrijskih pacijenata koji imaju oštećenje funkcije bubrega, doziranje se prilagođava individualno u skladu sa renalnim klirensom, uzrastom i telesnom masom.

Način primene:

Oralna primena. Sirup može da se primeni bez prethodnog razblaživanja.

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 funkcije bubrega sa vrednostima klirensa 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). Bez obzira na to, 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.

Metilparahidroksibenzoat i propilparahidroksibenzoat mogu da izazovu alergijske reakcije (koje mogu biti odložene).

Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na fruktozu, ne smeju da koriste lek Cetirizin SLAVIAMED sirup 1 mg/mL.

Pacijenti ne smeju da uzimaju antihistaminike najmanje tri dana pre kožnog testa na alergiju, jer oni inhibiraju kožni test na alergiju.

Prilikom prekida terapije lekom cetirizin, može se javiti pruritus i/ili urtikarija, čak i ako ti simptomi nisu bili prisutni pre početka terapije. U nekim slučajevima, simptomi mogu biti intenzivni i mogu zahtevati ponovnu terapiju. Simptome treba rešiti, pre započinjanja sledećeg tretmana.

Pedijatrijska populacija:

Ne preporučuje se primena leka kod dece mlađe od 2 godine.

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 (400 mg/dnevno).

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

Kod osetljivih pacijenata, istovremena upotreba alkohola ili ostalih depresora CNS-a mogu uzrokovati dodatno smanjenje budnosti i smetnje u obavljanju određenih aktivnosti, iako cetirizin ne potencira efekat alkohola (za vrednosti alkohola u krvi od 0,5 g/L).

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Prospektivno prikupljeni podaci o ishodu trudnoće prilikom primene cetirizina ne ukazuju na potencijalnu toksičnost za majku ili fetus/embrion.

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na direktne ili indirektne efekte leka u odnosu na trudnoću, embrio/fetalni 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 od 25% do 90% od one koja se meri u plazmi, u zavisnosti od uzorkovanja i vremena nakon primene. Ne može se isključiti rizik od neželjenih efekata kod dojene dece. Oprez je potreban pri propisivanju ovog leka tokom perioda dojenja.

Plodnost

Dostupni su ograničeni podaci plodnosti kod ljudi, ali nisu identifikovane bezbednosne mere.

Prema podacima dobijenih ispitivanjem životinja nisu identifikovane bezbednosne mere za humanu reprodukciju.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

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

Međutim, pacijenti kod kojih se javi pospanost, treba da se uzdrže od upravljanja vozilom ili rukovanja mašinama. Navedeni pacijenti ne smeju prekoračiti preporučenu dozu, pri čemu se mora uzeti u obzir i 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 CNS od kojih su najčešća: somnolencija, zamor, vrtoglavica i glavobolja. Prijavljeni su i pojedinačni slučajevi paradoksalne stimulacije CNS-a.

Iako je cetirizin selektivni antagonist perifernih H₁-receptora i ima neznatnu antiholinergičku aktivnost, može da ispolji neželjena dejstva kao što su: otežano mokrenje, poremećaj akomodacije oka i suvoća usta.

Slučajevi poremećaja funkcionalnih testova jetre, povišene vrednosti enzima jetre udružene sa povećanim vrednostima bilirubina su takođe prijavljeni. Većina ovih poremećaja nestaje s prekidom terapije lekom cetirizin.

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 ispitanika.

Objedinjavanjem podataka dobijena su sledeća prijavljena neželjena dejstva za cetirizin 10 mg iz placebo-kontrolisanih kliničkih studija, čija je učestalost 1,0% ili veća:

Neželjene reakcije (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%
Suvoća usta	2,09%	0,82%
Mučnina	1,07%	1,14%
Psijatrijski 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 1,0% ili veća :

Neželjene reakcije (WHO-ART)	Cetirizin 10 mg (n= 1656)	Placebo (n = 1294)
Gastrointestinalnog poremećaji		
Dijareja	1,0%	0,6%
Psihijatrski 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%

Postmarketinški podaci

Pored neželjenih reakcija prijavljenih tokom kliničkih studija prikazanih u prethodnim tabelama, u postmarketinškom iskustvu prijavljivana su sledeća neželjena dejstva. Neželjena dejstva su opisana prema MedDra sistemskoj klasifikaciji organa i po procenjenoj frekvenciji zasnovanoj na postmarketinškim podacima.

Veoma česta ($\geq 1/10$); česta ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); povremena ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); retka ($\geq 1/10000$ i $< 1/1000$); veoma retka ($< 1/10000$); nepoznata učestalost (ne može se proceniti na osnovu raspoloživih podataka).

Poremećaji krvi i limfnog sistema

Veoma retko: trombocitopenija;

Poremećaji imunskog sistema

Retko: reakcija preosetljivosti;

Veoma retko: anafilaktički šok;

Poremećaji metabolizma i ishrane

Nepoznato: povećan apetit;

Psihijatrijski poremećaji

Povremeno: agitacija;

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

Veoma retko: tikovi;

Nepoznato: suicidalne ideje; noćne more;

Poremećaji nervnog sistema

Povremeno: parestezija;

Retko: konvulzije;

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

Nepoznato: amnezija, poremećaj u pamćenju;

Poremećaji oka

Veoma retko: poremećaji akomodacije oka, zamagljen vid, okulogirija;

Poremećaji uha i labirinta

Nepoznato: vertigo;

Kardiološki poremećaji

Retko: tahikardija;

Gastrointestinalni poremećaji

Povremeno: dijareja;

Hepatobilijarni poremećaji

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

Nepoznato: hepatitis;

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Povremeno: pruritus, osip;

Retko: urtikarija;

Veoma retko: angioneurotski edem, eritematozne promene na koži;

Nepoznato: akutna generalizovana egzantematozna pustuloza;

Poremećaji mišićno-koštanog i vezivnog tkiva

Nepoznato: artralgija;

Poremećaji bubrega i urinarnog sistema

Veoma retko: disurija, enureza;

Nepoznato: retencija urina;

Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene

Povremeno: astenija, malaksalost;

Retko: edem;

Ispitivanja

Retko: povećanje telesne mase.

Opis odabranih neželjenih reakcija

Nakon prekida primene cetirizina, prijavljeni su pruritis (intezivan 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 CNS-u ili antiholinergičke efekte.

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 šifra: R06AE07

Mehanizam dejstva

Cetirizin, humani metabolit hidoksizina, je snažan i selektivan antagonist perifernih H₁-receptora. *In-vitro* studije u kojima je ispitano vezivanje za receptore, nisu pokazale merljiv afinitet za druge receptore osim H₁-receptora.

Farmakodinamski efekti

Pored svog antagonističkog dejstva na H₁ receptorima, pokazalo se da cetirizin ispoljava antialergijsku aktivnost: pri dozama od 10 mg jednom ili dva puta dnevno cetirizin inhibira kasnu fazu migracije eozinofila u koži i konjuktivi ispitanika sa atopijom izloženih alergenu.

Klinička efikasnost i bezbednost

Studije na zdravim dobrovoljcima pokazuju da cetirizin u dozama od 5 mg i 10 mg snažno inhibira crvenilo i otok, indukovano veoma visokim koncentracijama histamina u koži, ali korelacija sa efikasnošću nije utvrđena.

U šestonedeljnoj, placebo-kontrolisanoj studiji sprovedenoj kod 186 pacijenata sa alergijskim rinitisom, koji su istovremeno imali blagu do umerenu astmu, cetirizin u dozi od 10 mg jednom dnevno, ublažio je simptome rinitisa i nije uticao na funkciju pluća. Ova studija podržava bezbednost primene cetirizina kod pacijenata sa alergijom i blagom do umerenom astmom.

U placebo-kontrolisanoj studiji, cetirizin primenjen u visokoj dozi od 60 mg, tokom sedam dana, nije doveo do statistički značajno produženje QT intervala.

Pokazano je da cetirizin, uz preporučeno doziranje, poboljšava kvalitet života kod pacijenata sa perenijalnim i sezonskim alergijskim rinitisom.

Pedijatrijska populacija

U studiji u kojoj su učestvovala deca uzrasta od 5 do 12 godina, u trajanju od 35 dana, nije zabeležena tolerancija na antihistaminsko dejstvo cetirizina (supresija crvenila i otoka). Kada se nakon ponavljane primene prekine terapija cetirizinom, normalna reaktivnost kože na histamin se vraća u periodu 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 ± 0,5 h. Distribucija farmakokinetičkih parametara, kao što su maksimalna koncentracija u plazmi (C_{max}) i površina ispod krive (PIK), je unimodalna.

Hrana ne smanjuje stepen resorpcije cetirizina, iako smanjuje brzinu resorpcije. Stepem bioraspoloživosti je sličan kada se cetirizin primeni u obliku rastvora, kapsula ili tablete.

Distribucija

Prividni volumen distribucije iznosi 0,50 L/kg. Vezivanje cetirizina za proteine plazme iznosi 93 ± 0,3%. Cetirizin ne menja vezivanje varfarina za proteine.

Biotransformacija

Cetirizin ne podleže ekstenzivnom metabolizmu prvog prolaska.

Eliminacija

Terminalno poluvreme eliminacije je oko 10 sati i nije zabeležena akumulaciju cetirizina primene doza cetirizina od 10 mg tokom 10 dana.

Oko dve trećine doze ekskretuje se 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), i zdravih ispitanika. Pacijenti sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega imali su tri puta veće poluvreme eliminacije i 70 % manji klirens u poređenju sa zdravim ispitanicima.

Pacijenti na hemodijalizi (klirens kreatinina manji do 7 mL/min) koji su dobili pojedinačnu oralnu dozu od 10 mg cetirizina, imali su tri puta duže poluvreme eliminacije i 70% smanjenje klirensa u poređenju sa ispitanicima sa normalnom funkcijom bubrega. Cetirizin se slabo uklanjao hemodijalizom. Neophodno je prilagoditi doziranje kod pacijenata sa umerenim do teškim oštećenjem funkcije bubrega (videti odeljak 4.2).

Oštećenje funkcije jetre

Pacijenti sa hroničnim bolestima jetre (hepatocelularna, holestatska i bilijarna ciroza) koji su dobili pojedinačnu dozu od 10 i 20 mg cetirizina, poluvreme eliminacije povećano je 50%, a klirens je smanjen 40%, u poređenju sa zdravim ispitanicima.

Kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre neophodno je prilagođavanje doziranja samo ako je istovremeno prisutno i oštećenje funkcije bubrega.

Stariji pacijenti

Nakon pojedinačne oralne doze od 10 mg kod 16 starijih ispitanika, poluvreme eliminacije se povećalo za oko 50%, a klirens se smanjio za 40% u poređenju sa zdravim ispitanicima. Izgleda da je smanjenje klirensa cetirizina kod starijih ispitanika povezano sa smanjenjem njihove funkcije bubrega.

Pedijatrijska populacija

Poluvreme eliminacije cetirizina je oko 6 sati kod dece uzrasta 6 - 12 godina i 5 sati kod dece uzrasta 2 - 6 godina, dok je kod odojčadi i dece, uzrasta 6 - 24 meseca, smanjeno na 3,1 sat.

5.3. Pretklinički 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 rizike pri primeni leka Cetirizin SLAVIAMED kod ljudi.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Sorbitol 70% (nekristališući) (E 420);

Glicerol;

Propilenglikol;

Metilparahidroksibenzoat (E 218);

Propilparahidroksibenzoat (E 216);

Natrijum-citrat, dihidrat;

Monoamonijum glicirizinat;

Aroma ananasa Singapur;

Aroma slatke narandže No.1;
Limunska kiselina, monohidrat;
Prečišćena voda.

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

Rok upotrebe sirupa posle prvog otvaranja: 6 meseci.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Lek čuvati na temperaturi do 25°C.

Nakon prvog otvaranja sirup može da se čuva 6 meseci na temperaturi do 25°C.

Čuvati lek van vidokruga i domašaja dece.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je boca od tamnog stakla tip III zapremine 200 mL sa zaštitnim, sigurnosnim zatvaračem za decu od polipropilena, sadrži i kašičicu za doziranje (graduisana do 5 mL).

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi boca od tamnog stakla zapremine 200 mL sa zaštitnim, sigurnosnim zatvaračem od polipropilena i kašičicom za doziranje koja je graduisana do 5 mL i Uputstvo za lek.

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

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, 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: 6386/2010/12

Broj poslednje obnove dozvole: 515-01-04404-20-001

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

Datum prve dozvole: 08.11.2010.

Datum poslednje obnove dozvole: 30.08.2021.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Avgust, 2021.