

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕК

Zyrtec® (Зиртек) филм-обложени таблети 10mg

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Секоја филм-обложена таблета содржи 10mg цетиризин дихидрохлорид.

Екципиенси со познат ефект: една филм-обложена таблета содржи 66.40 mg лактоза монохидрат.

За целата листа на ексципиенси, види дел 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Филм-обложени таблети

Бела, издолжена, филм-обложена таблета, со зарез и со изгравирано Y-Y лого.

Таблетата може да се подели на две еднакви дози.

4. КЛИНИЧКИ ОСОБЕНОСТИ

4.1 Терапевтски индикации

Цетиризин дихидрохлорид 10 mg филм-обложени таблети се индицирани кај возрасни и деца постари од 6 години:

- за олеснување на назални и окуларни симптоми на сезонски и хроничен алергиски ринит.
- за олеснување на симптомите од хронична идиопатска уртикарија.

4.2 Дозирање и начин на употреба

Дозирање

10mg еднаш на ден (1 таблета).

Посебна популација

Постари пациенти:

Податоците укажуваат дека нема потреба од намалување на дозата кај постари пациенти со зачувана функција на бубрезите.

Бубрежни нарушувања:

Нема податоци за ефикасноста / безбедноста од употреба на лекот кај пациенти со оштетена функција на бубрезите. Цетиризин во најголем дел се излачува преку ренален пат на екскреција (видете дел 5.2) и заради тоа доколку не може да се примени алтернативна терапија, дозирањето треба да се прилагоди во согласност со бубрежната функција. Погледнете ја наведената табела и прилагодете ја дозата како што е наложено.

$$\frac{[(140 - \text{возраст на пациентот (години)}) \times \text{тежина (kg)}]}{72 \times \text{серумски креатинин (mg/dl)}} \quad (\times 0.85 \text{ за жени})$$

Прилагодување на дозата кај возрасни пациенти со оштетена функција на бубрезите

Група	GFR	Дозирање
-------	-----	----------

	(ml/мин)	
Нормална функција на бубрезите	≥90	10mg еднаш на ден
Слабо намалена функција на бубрезите	60 - <90	10mg еднаш на ден
Умерено намалена функција на бубрезите	30-<60	5mg еднаш на ден
Тешко намалена функција на бубрезите	15 - <30 не бара дијализа	5mg еднаш на секои 2 дена
Краен стадиум на бубрежна болест -	<15 бара дијализа	Контраиндициран

Хепатално нарушување:

Нема потреба од прилагодување на дозата кај пациенти кои имаат само хепатално нарушување. Се препорачува прилагодување на дозата (видете кај “Пациенти со умерено до тешко оштетена функција на бубрезите”).

Педијатриска популација

Таблетарната формулација не треба да се користи за деца под 6 годишна возраст и не се дозволува прилагодување на дозата.

Деца од 6-12 години: 5 mg два пати на ден (по половина таблета, два пати на ден)

Адолесценти над 12 години: 10 mg еднаш на ден (1 таблета)

Кај педијатриски пациенти со ренално оштетување дозата треба индивидуално да се прилагоди, врз основа на реналниот клиренс на пациентот, неговата возраст и телесната тежина на пациентите.

Начин на употреба

Таблетите треба да се проголтаат со чаша вода.

4.3 Контраиндикации

Преосетливост на активната супстанција, на некоја од ексципиенсите на лекот набројани во дел 6.1, на хидроксизин или на било кој пиперазински дериват;

Пациенти со краен стадиум на бубрежна болест со GFR (Стапка на гломеруларна филтрација) под 15ml/мин;

4.4 Посебни предупредувања и мерки на претпазливост

Не се докажани клинички релевантни интеракции со алкохол (при концентрација на алкохол во крвта од 0.5 g/l) при употреба на терапевтски дози од лекот. При истовремена употреба на алкохол се препорачува зголемена претпазливост.

Потребна е претпазливост кај пациенти со предиспонирачки фактори за уринарна ретенција (пр. повреда на рбетниот столб, хиперплазија на простата), бидејќи цетиризинот може да го зголеми ризикот за уринарна ретенција.

Се препорачуваат зголемени мерки на претпазливост кај пациентите со епилепсија и ризик од конвулзии.

Одговорот на алергиските тестови на кожата се инхибира од страна на антихистаминиците и затоа потребно е да се престане со терапијата (3 дена) пред испитувањето.

Пациентите со вродена интолеранција на галактоза, дефициенција на Lapp лактаза или синдром на малапсорпција на глукоза-галактоза, не треба да ги примаат цетиризин филм-обложените таблети.

Може да дојде до појава на пруритус и/или уртикарија при прекинување на употребата на цетиризин, иако овие симптоми не биле присутни пред почетокот на третманот. Во некои случаи, овие симптоми може да се интензивни и да е потребно повторно да се започне со третманот. Симптомите треба да исчезнат по повторното започнување со третманот.

Педијатриска популација

Фармацевтската дозирана форма филм-обложени таблети не се препорачува за употреба кај деца помали од 6 години заради тоа што ваквиот фармацевтски облик не овозможува соодветно адаптирање на дозата кај овие пациенти. Поради тоа не се препорачува употреба на оваа формулација на цетиризин за оваа возраст на деца.

4.5 Интеракција со други медицински производи и други форми на интеракција

Нема очекувани интеракции кои би биле резултат на фармакокинетичкиот и фармакодинамичкиот профил на цетиризин, како и на толеранцијата на лекот.

Нема пријавени податоци за фармакодинамички и за значајни фармакокинетички интеракции на лекот по изведените студии за интеракција со псеудоефедрин или теофилин (400mg/ден).

Храната не влијае врз количината на абсорбиран цетиризин, но ја намалува брзината на апсорпција.

Кај осетливи пациенти, истовремена употреба на алкохол или други депресори на ЦНС може да предизвикаат дополнителни намалувања на будноста и оштетување на перформанси, иако цетиризинот не го потенцира ефектот на алкохол (ниво 0,5 g/l во крвта).

4.6 Плодност, бременост и доење

Бременост

Собраните проспективни податоци за резултатите на цетиризин при бременоста не укажуваат на потенцијална ембрионална токсичност за мајката или фетусот.

Студиите изведени врз животни не укажуваат на директно или индиректно штетно дејство на цетиризин врз текот на бременоста, ембрионалниот и феталниот развој, породувањето или постнаталниот развој. Потребна е претпазливост при препишување на лекот кај бремени жени.

Доење

Цетиризин се излачува во мајчиното млеко. Ризикот од несаканите ефекти кај доенчињата не може да се исклучи. Цетиризин се излачува во мајчиното млеко во концентрации од 25% до 90% од измерените во плазма, во зависност од времето на мерење по администрација. Поради тоа, потребна е претпазливост при препишува кај жени кои дојат.

Плодност

Постојат ограничени податоци за фертилитетот кај луѓе, но не се идентификувани значајни безбедносни ризици.

Податоците од студиите врз животни укажуваат дека не постои ризик во однос на безбедноста врз репродуктивноста кај луѓе.

4.7 Влијание врз способноста за возење и управување со машини

Објективната проценка на способноста за возење, поспаноста на пациентот и способноста за реагирање не укажа на клиничко значајно дејство на лекот при негова употреба во препорачаната доза од 10mg. Сепак пациентите кои се поспаност би требало да се воздржат од возење, вршат потенцијално опасна активност или управуваат со машини. Тие не треба да ја надминуваат препорачаната доза на цетиризин и треба да го земат во предвид нивниот одговор кон лекот.

4.8 Несакани дејства

Клинички студии

- *Преглед*

Клиничките студии покажаа дека кога се употребува во терапевтска доза цетиризинот има слабо несакано дејство врз централниот нервен систем вклучувајќи поспаност, малаксалост, вртоглавица и главоболка. Пријавени се и случаи на парадоксална стимулација на централниот нервен систем.

И покрај тоа што цетиризин е селективен антагонист на периферните H₁ рецептори и скоро нема антихолинергична активност, пријавени се изолирани случаи на отежнато мокрење, нарушена акомодација на окото и сува уста.

Пријавени се случаи на нарушена функција на хепарот со покачување на хепаталните ензими и билирубинот. Ова несакано дејство најчесто се повлекува со прекин на терапијата со цетиризин дихидрохлорид.

- *Листа на ADRs*

Достапни се податоци за безбедност од изведени двојно слепи, контролирани клинички студии со вклучени 3200 доброволци кои примиле цетиризин, за споредба на дејството на цетиризин во однос на плацебо/други антихистаминици, при примена на препорачаната доза од 10mg цетиризин еднаш на ден.

Од плацебо-контролираните клинички студии, со фреквенција на јавување од $\geq 1\%$, беа пријавени следните несакани реакции (за цетиризин во доза од 10mg):

Несакани реакции (WHO-ART)	Цетиризин 10mg (n=3260)	Плацебо (n=3061)
Општи нарушувања и состојби на местото на апликација: слабост	1.63%	0.95%
Нарушувања на нервен систем: вртоглавица главоболка	1.10% 7.42%	0.98% 8.07%
Гастроинтестинални нарушувања: абдоминална болка, сува уста гадење	0.98% 2.09% 1.07%	1.08% 0.82% 1.14%
Психијатриски нарушувања: поспаност	9.63%	5.00%
Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања: фарингитис	1.29%	1.34%

Статистички, поспаноста почесто се јавува во групата која примила цетиризин во споредба со плацебо групата, но е со слаб до умерен интензитет.

Според направените студии, кај здрави, млади доброволци примање на препорачаната доза на цетиризин нема влијание врз извршувањето на вообичаените дневни активности.

Педијатриска популација

Несакани реакции на лекот кои се јавиле со фреквенција од 1% кај деца од 6 месеци до 12 години кои биле вклучени во плацебо-контролирани испитувања се:

Несакани реакции (WHO-ART)	Цетиризин 10mg (n=1656)	Плацебо (n=1294)
Гастроинтестинални нарушувања: Дијареа	1.0%	0.6%
Психијатриски нарушувања: Поспаност	1.8%	1.4%
Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања: ринитис	1.4%	1.1%
Општи нарушувања и состојби на местото на апликација: слабост	1.0%	0.3%

Искуства по ставање на лекот во промет:

Покрај претходно спомнатите несакани реакции регистрирани за време на клиничките студии, пријавени се несакани дејства по ставање на лекот во промет.

Несаканите дејства се опишани според MedDRA System Organ Class и според честотата на јавување по ставањето на лекот во промет.

Фреквенцијата на јавување на несаканите дејства е прикажана на следниот начин: многу често ($\geq 1/10$), често ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), невообичаено ($\geq 1/1.000$ до $< 1/100$), ретко ($\geq 1/10.000$ до $< 1/1.000$), многу ретко ($< 1/10.000$), непознато (не може да се процени од достапните информации).

- *Нарушување на крвта и лимфниот систем*
Многу ретко: тромбоцитопенија
- *Нарушувања на имуниот систем*
Ретко: реакции на преосетливост
Многу ретко: анафилактичен шок
- *Нарушување на метаболизмот и исхраната*
Непознато: зголемен апетит
- *Психијатриски нарушувања*
Невообичаено: агитација
Ретко: агресија, конфузија, депресија, халуцинации, несоница
Многу ретко: тикови
Непознато: мисли за самоубиство, кошмари
- *Нарушување на нервниот систем*
Невообичаено: парестезија
Ретко: конвулзии
Многу ретко: дисгезија, синкопа, тремор, дистонија, дискинезија
Непознато: амнезија, нарушено памтење

- *Нарушувања на окото*
Многу ретко: нарушена акомодација, заматен вид, окулошка криза
- *Нарушувања на уво и лабиринт*
Непознато: вертиго
- *Нарушување на функцијата на срцето*
Ретко: тахикардија
- *Гастроинтестинални нарушувања*
Невообичаено: дијареа
- *Хепатобилијарни нарушувања*
Ретко: нарушена хепатална функција (покачени трансаминази, алкални фосфатази, γ -GT и билирубин)
- *Нарушувања на кожата и поткожното ткиво*
Невообичаено: пруритус, оспи
Ретко: уртикарија
Многу ретко: ангионевротски едем, ерупции по кожата кои настануваат по администрација на лекот
Непознато: акутна генерализирана ексантематозна пустулоза
- *Нарушување на мускулно-скелетно и сврзно ткиво*
Непознато: артралгија, миалгија
- *Нарушувања на реналниот и уринарниот систем*
Многу ретко: дизурија, енуреза
Непознато: уринарна ретенција
- *Општи нарушувања и нарушувања на местото на администрирање*
Невообичаено: астенија, малаксаност
Ретко: едем.
- *Испитувања*
Ретко: зголемена телесна тежина

Опис на одредени несакани реакции

После прекин на употреба на цетиризин, била забележана појава на пруритус (интензивно чешање) и/или уртикарија.

Пријавување на несакани реакции

По добивање на одобрение за ставање на лек во промет, важно е да се пријавуваат несакани реакции. Со пријавувањето на несакани реакции се овозможува континуирано следење на односот корист/ризик од употребата на лекот. Несаканите реакции од лековите може да ги пријавувате во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул. Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <https://malmed.gov.mk/>.

4.9 Предозирање

Симптоми

Симптомите на предозирање со цетиризин се должат на неговото несакано дејство врз централниот нервен систем или на неговото антихолинергично дејство.

Несакани дејства пријавени по примање на препорачаната дневна доза најмалку 5 пати се: конфузија, дијареа, вртоглавица, слабост, главоболка, малаксалост, мидријаза, пруритус, немир, седација, сомнолентност, ступор, тахикардија, тремор и ретенција на урината.

Терапија на предозирање

Не постои познат специфичен антидот во случај на предозирање со цетиризин. Терапијата во случај на предозирање е симптоматска или супортивна. Ако нема поминато многу време од администрацијата на лекот може да се направи лаважа на желудникот. Цетиризин не може да се одстрани со помош на хемодијализа.

5 ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 Фармакодинамиски својства

Фармакотерапевтска група: Системски антихистаминик, деривати на пиперазин
АТЦ код: R06A E07

Механизам на дејство

Цетиризин е хуман метаболит на хидроксизин со силно и селективно антагонистично дејство врз периферните H_1 рецептори. Во студиите за врзување за рецептори изведени во *in vitro* услови, цетиризин покажува афинитет за врзување и за други рецептори (освен за H_1 рецепторите).

Фармакодинамиски ефекти

Покрај антихолинергичното дејство, цетиризин покажува и анти-алергиско дејство: применет во доза од 10mg два пати на ден тој ја инхибира латентната фаза на зајакнување на еозинофилите во кожата и коњуктивите на atopични лица кои биле изложени на одреден алерген.

Клиничка ефикасност и безбедност

Во студии изведени врз здрави доброволци е докажано дека цетиризин во доза од 5 и 10mg силно ги инхибира реакциите предизвикани од многу високи концентрации на хистамин во кожата, но ефикасноста на ова негово дејство не е утврдена.

Во плацебо-контролирана студија со траење од 6 недели и вклучени 186 пациенти со алергиски ринит и слаба до умерена астма, цетиризин во доза од 10mg еднаш на ден ги подобри симптомите на ринит без притоа да ја наруши белодробната функција. Оваа студија ја докажува ефикасноста од употребата на цетиризин кај пациенти со слаба до умерена астма.

Во плацебо-контролирана студија, цетиризин администриран во висока доза од 60mg во времетраење од 7 дена, не предизвика статистички значајна пролонгација на QT интервалот.

Докажано е дека употребен во препорачаната доза цетиризин го подобрува квалитетот на живот на пациентите со хроничен и сезонски алергиски ринит.

Педијатриска популација

Во студија изведена кај деца на возраст од 5-12 години, со траење од 35 дена не е докажана толеранција на антихистаминскиот ефект на цетиризин. По прекин на терапијата со цетиризин (по администрација на повторени дози), во рок од три дена се враќа нормалната реактивност на кожата кон хистамин.

5.2 Фармакокинетски својства

Апсорпција

По администрација на цетиризин стабилна концентрација во плазмата се постигнува по 1.0 ± 0.5 часа и изнесува околу 300 ng/ml.

Регистрирана е иста дистрибуција на фармакокинетичките параметри: максимална концентрација во плазмата (C_{max}) и површината под крива (AUC).

Храната на влијае врз количината на абсорбиран цетиризин, но ја намалува брзината на апсорпција. Биорасположивоста на цетиризин е слична при негова администрација во форма на раствор, капсули или таблети.

Дистрибуција

Волуменот на дистрибуција изнесува 0.50 l/kg. Околу $93 \pm 0.3\%$ од цетиризин се врзува за протеините од плазмата. Цетиризин не влијае врз врзувањето на варфарин за плазматските протеини.

Биотрансформација

Цетиризинот не подлегнува на екстензивен прв премин на метаболизирање.

Елиминација

Полуживотот на елиминација е приближно 10 часа и не се забележува акумулација на цетиризинот после дневна доза од 10 mg во тек на 10 дена. Околу две третини од администрираната количина на лекот се излачува непроменет преку урината.

Линеарност/Нелинеарност

При администрација на дози од 5 до 60 mg цетиризин покажува линеарна кинетика.

Бубрежни нарушувања: Фармакокинетиката на лекот била слична кај пациентите со слабо нарушување на функцијата на бубрезите (клиренс на креатинин > 40 ml/мин) и здрави доброволци.

Пациентите со умерено нарушување на функцијата на бубрезите имаа за 3 пати подолг полуживот на елиминација и пад на клиренсот за 70% во однос на здравите доброволци.

Цетиризин слабо се одстранува со помош на хемодијализа. Кај пациентите со умерено до тешко нарушување на функцијата на бубрезите дозата треба да се прилагоди (видете дел 4.2).

Хепатални нарушувања: По давање на 10 или 20mg цетиризин како единечна доза кај пациентите со хронична болест на хепарот (хепатоцелуларна, холестатска или билијарна цироза), забележано е продолжување на полуживотот на елиминација за 50% и пад на клиренсот за 40%, споредено со здрави доброволци.

Кај пациентите со хепатални нарушувања потребно е прилагодување на дозата само во случај на постоење на конкомитантна ренална болест.

Постари пациенти: кај 16 постари субјекти, по администрација на единечна перорална доза од 10 mg, полуживотот на лекот се зголеми за 50% а клиренсот опадна за 40%, во однос на помладите пациенти. Падот на клиренсот на креатинин кој се јавува кај постарите доброволци е поврзан со намалената функција на бубрезите кај оваа популација.

Педијатриска популација: полуживотот на цетиризин кај деца од 6-12 години изнесува 6 часа, а кај деца од 2 - 6 години е 5 часа. Кај новородени и доенчиња од 6 - 24 месеци полуживотот на елиминација е намален до 3.1 час.

5.3 Предклинички податоци за безбедност

Врз основа на не-клиничките податоци добиени од конвенционални студии за: безбедност при употреба, токсичност при администрација на повторени дози, генотоксичност, карциноген потенцијал, репродуктивна токсичност и развој, цетиризин нема посебно штетно дејство при употреба кај луге.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на ексципиенси

Микрокристална целулоза,
Лактоза монохидрат,
Колоидна безводна силика,
Магнезиум стеарат,
Орадгу Y-1-7000 кој содржи,
 Хидрокси-пропил-метилцелулоза (Е 464),
 Титаниум диоксид (Е171),
 Макрогол 400

6.2 Инкомпатибилност

Не е применливо

6.3 Рок на употреба

5 години

6.4 Посебни предупредувања за складирање

Не се потребни посебни услови за чување на овој производ.

6.5 Природа и содржина на пакувањето

Транспарентни, термостабилни, безбојни, физиолошки инертни PVC блистери, запечатени со алуминиумска фолија, покриена со соодветен материјал; спакувани во картонска кутија.

Пакување: 10 филм обложени таблети (блистер 1 x 10)/ кутија.

6.6 Посебни мерки на претпазливост при отстранување на неупотребениот производ

Нема посебни препораки.

Секој неискористен медицински производ или отпаден материјал треба да се отстрани во согласност со локалните барања.

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕК ВО ПРОМЕТ

Медис Македонија ДООЕЛ Скопје, Ул. Наум Наумовски Борче 50/2-6, 1000 Скопје

8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕК ВО ПРОМЕТ

11-2689/2 од 15.06.2020

9. ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ / ОБНОВА НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

Датум на прво одобрение: 19.01.2005

Датум на обнова: 26.11.2019

Датум на пренос на одобрение: 15.06.2020

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ