

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Letizen – Летизен 1 mg/1 ml перорален раствор

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

5 ml од пероралниот раствор (1 шприц за дозирање) содржи 5 mg цетиризин дихидрохлорид, што е еквивалентно на 4,2 mg цетиризин. 1 ml од пероралниот раствор содржи 1 mg цетиризин дихидрохлорид, што е еквивалентно на 0,84 mg цетиризин.

Екципиенс:

- сорбитол (E420): 450 mg/ml

За целосна листа на екципиенси, погледнете во точка 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Перорален раствор.

Пероралниот раствор е бистра, безбојна течност, со вкус на банана.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

Кај возрасни и педијатриски пациенти на возраст од 2 години и постари:

- Цетиризин е наменет за ублажување на назалните и окуларните симптоми при сезонски и целогодишен алергиски ринитис.
- Цетиризин е наменет за ублажување на симптомите на хронична идиопатска уртикарија.

4.2 Дозирање и начин на употреба

Дозирање

Возрасни и адолесценти над 12 години: 10 mg еднаш дневно (10 ml перорален раствор (два шприца)).

Педијатриска популација

Деца на возраст од 2 до 6 години: 2,5 mg два пати дневно (2,5 ml перорален раствор два пати дневно (половина шприц два пати дневно)).

Деца на возраст од 6 до 12 години: 5 mg два пати дневно (5 ml перорален раствор два пати дневно (еден шприц два пати дневно)).

Постари лица

Податоците не укажуваат на тоа дека дозата треба да се намали кај постарите лица со нормална бубрежна функција.

Пациенти со умерено до тешко ренално нарушување

Нема достапни податоци кои ќе ја документираат ефикасноста/безбедноста кај пациенти со ренални нарушувања. Цетиризин претежно се излачува по ренален пат (погледнете во точка 5.2), затоа во случаи кога не постои алтернативна терапија дозните интервали мора да се



одредуваат индивидуално во зависност од реналната функција. За да ја употребувате оваа дозирна табела, потребна е проценка на креатинин клиренсот (CLcr) на пациентот во ml/min. Вредноста за CLcr (ml/min) може да се процени преку одредување на серумскиот креатинин (mg/dl) по следната формула:

$$CLcr = \frac{[140 - \text{возраст (години)}] \times \text{тежина (kg)}}{72 \times \text{серумски креатинин (mg/dl)}} \quad (\times 0,85 \text{ за жени})$$

Прилагодувања на дозите кај возрасни пациенти со нарушена ренална функција:

Група	Креатинин клиренс (ml/min)	Дозирање и начин на употреба
нормална ренална функција	≥80	10 mg еднаш дневно
слабо ренално нарушување	50–79	10 mg еднаш дневно
умерено ренално нарушување	30–49	5 mg еднаш дневно
тешко ренално нарушување	<30	5 mg еднаш на секои 2 дена
ренална болест во крајна фаза – пациенти на дијализа	<10	контраиндицирано

Кај педијатриските пациенти со ренално нарушување, дозата треба индивидуално да се прилагодува земајќи го во предвид реналниот клиренс, возраста на пациентот и неговата телесна тежина.

Пациенти со хепатално нарушување

Не е потребно прилагодување на дозирањето кај пациенти само со хепатални нарушувања.

Пациенти со хепатално и ренално нарушување

Се препорачува прилагодување на дозирањето (погледнете погоре - Пациенти со ренални нарушувања).

Начин на администрација

Растворот е веќе подготвен за употреба.

4.3 Контраиндикации

Хиперсензитивност на активна супстанција или на некоја од помошните супстанции на лекот наведен во делот 6.1, на хидроксизин или на некој пиперазински дериват.

Пациенти со тешко ренално нарушување со креатинин клиренс помал од 10 ml/min.

4.4 Мерки на претпазливост и посебни предупредувања

При терапевтски дози, не беа забележани клинички сигнификантни интеракции со алкохол (за ниво на алкохол во крвта од 0,5 g/l). Сепак, се препорачува претпазливост при истовремено внесување на алкохол.

Потребна е претпазливост кај пациенти со предиспозиција за уринарна ретенција (на пример оштетување на рбетниот мозок, хиперплазија на простатата) затоа што цетиризин може да го зголеми ризикот за уринарна ретенција.

Се препорачува претпазливост кај пациенти со епилепсија и пациенти кај кои постои ризик за конвулзии.

Антихистамините имаат влијание врз резултатите на кожите алергиски тестови и потребно е да се направи пауза во период од 3 дена (период за чистење на организмот од активната супстанца), пред да се направат вакви тестови.



Можат да се појават пруритус и/или уртикарија кога ќе се престане со земање на цетиризин, дури и доколку тие не биле присутни пред започнување на терапијата. Во некои случаи симптомите можат да бидат силно изразени, заради што ќе треба повторно да се започне со терапија. Симптомите би требало да се повлечат по повторното започнување на терапијата.

Летизенот содржи сорбитол (Е420). Пациентите со ретки наследни проблеми на нетолеранција на фруктоза, не треба да го земаат овој лек.

Педијатриска популација

Не се препорачува употреба на пероралниот раствор кај деца помали од 2 години, затоа што содржи премногу високи количини од некои од екипиенсите.

4.5 Интеракции со други лекови или други форми на интеракции

Поради фармакокинетскиот, фармакодинамскиот и профилот на толеранција на цетиризин, не се очекуваат интеракции со овој антихистаминик. Всушност, за време на студиите за испитување на лек-лек интеракциите не беа забележани ниту фармакокинетски, ниту значајни фармакодинамски интеракции, особено со псеудоефедрин или теофилин (400 mg/дневно).

Храната не го намалува степенот на апсорпција на цетиризин, иако се намалува стапката на апсорпција.

Кај осетливи пациенти, истовремената употреба со алкохол и други депресори на нервниот систем можат да предизвикаат дополнително намалување на свесност и нарушување на психо-физичката способност, иако цетиризинот не го зголемува нивото на алкохол во крвта (0.5 g/L).

4.6 Бременост и лактација

Бременост

За цетиризин досегашните податоци за исходот од бременоста не укажуваат на потенцијал за токсичност за мајката или фетално/ембрионална токсичност, над вообичаените нивоа. Студиите на животни не укажаа на директни или индиректни штетни дејства во однос на бременоста, ембрионалниот/феталниот развој, породувањето или постнаталниот развој. Потребна е претпазливост при препишување на овој лек кај бремени жени.

Лактација

Цетиризин се излучува во мајчиното млеко при концентрации кои се 25 до 90% од оние измерени во плазмата, во зависност од времето на земање на примерок по администрацијата. Затоа, потребна е претпазливост при препишување на цетиризин кај жени кои дојат.

Плодност

Достапни се ограничени податоци во однос на плодноста кај луѓето, но не е утврдено дека лекот не е безбеден за употреба.

Податоците добиени од животни не укажуваат на штетност на репродукцијата кај човекот.

4.7 Влијание врз способноста за возење или за ракување со машини

Објективните одредувања на способноста за возење, времето потребно за заспивање и способноста за ракување со машини, не покажаа некои клинички релевантни дејства при препорачаната доза од 10 mg.

Сепак, пациентите кои имаат чувство на поспаност треба се воздржат од возење, учество во потенцијално опасни активности или ракување со машини. Не треба да ја надминуваат препорачаната доза и треба да земат во предвид како на нив делува лекот.



4.8 Несакани дејства

Клинички студии

▪ Преглед

Клиничките студии покажаа дека цетиризин во препорачаните дози има малку несакани дејства врз ЦНС, вклучувајќи поспаност, замор, вртоглавица и главоболка. Во некои случаи, беше забележана парадоксална стимулација на ЦНС.

Иако цетиризинот е селективен антагонист на периферните H₁-рецептори и е релативно без антихолинергично дејство, беа забележани поединечни случаи на отежнато мокрење, нарушена акомодација на очите и сува уста.

Беа забележани и случаи на абнормална хепатална функција со покачени хепатални ензими, проследено со покачен билирубин. Во најголемиот број на случаи, оваа состојба се нормализира по прекин на терапијата со цетиризин дихидрохлорид.

▪ Преглед на ADR извештаи

Двојно-слепите контролирани клинички испитувања кои го споредуваа цетиризин со плацебо или со други антихистаминици во препорачаните дози (10 mg цетиризин дневно) за кои се достапни квантифицирани податоци за безбедност, вклучија повеќе од 3200 лица изложени на цетиризин.

Од оваа група, беа забележани следните несакани дејства за цетиризин од 10 mg во споредба со плацебо контролираните испитувања со стапки од 1% или повисоки:

Несакани дејства (WHO-ART)	Цетиризин 10 mg (n = 3260)	Плацебо (n = 3061)
општи нарушувања и состојби на местото на администрација - замор	1,63%	0,95%
нарушувања на нервниот систем - вртоглавица - главоболка	1,10% 7,42%	0,98% 8,07%
гастроинтестинални нарушувања - болка во stomакот - сува уста - гадење	0,98% 2,09% 1,07%	1,08% 0,82% 1,14%
психијатриски нарушувања - поспаност	9,63%	5,0%
Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања - фарингитис	1,29%	1,34%

Иако статистички почесто отколку при плацебо, во најголемиот дел од случаите поспаноста беше слаба до умерена. Објективните тестови како што беше демонстрирано при други студии покажаа дека препорачаните дози не влијаат врз вообичаените дневни активности кај здрави млади волонтери.

Педијатриска популација

Несакани дејства со стапки од 1% или поголеми кај деца на возраст од 6 месеци до 12 години вклучени во плацебо контролираните клинички или фармако-клинички испитувања се:



Несакани дејства (WHO-ART)	Цетиризин 10 mg (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 администрација - замор	1,0%	0,3%

Пост-маркетиншко искуство

Како дополнување на несаканите дејства забележани за време на клиничките студии и кои се наведени погоре, следните несакани дејства беа исто така забележани при пост-маркетиншкото искуство.

Несаканите дејства се опишани во согласност со MedDRA System Organ Class и по проценетата честота врз основа на пост-маркетиншкото искуство.

Проценка на честотата: Многу чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), помалку чести ($\geq 1/1,000$ до $< 1/100$), ретки ($\geq 1/10,000$ до $< 1/1,000$), многу ретки ($< 1/10,000$), непознати (честотата не може да се утврди од достапните податоци):

Нарушувања на крвта и лимфниот систем:

Многу ретки: тромбоцитопенија

Нарушувања на имунолошкиот систем:

Ретки: хиперсензитивност

Многу ретки: анафилактичен шок

Нарушувања на метаболизмот и исхраната

Непознати: зголемен апетит

Психијатриски нарушувања:

Помалку чести: агитација

Ретки: агресија, конфузија, депресија, халуцинации, несоница

Многу ретки: тикови

Непознати: суицидални мисли, кошмари

Нарушувања на нервниот систем:

Помалку чести: парестезија

Ретки: конвулзии

Многу ретки: дисгезија, дискинезија, дистонија, синкопа, тремор

Непознати: амнезија, нарушено памтење

Нарушувања на очите:

Многу ретки: нарушена способност за акомодација, заматен вид, очна ирија

Нарушувања на ушите и ушниот лавиринт:

Непознати: вертиго

Кардијални нарушувања:

Ретки: тахикардија



Гастроинтестинални нарушувања:

Помалку чести: дијареа

Хепатобилијарни нарушувања:

Ретки: абнормална хепатална функција (покачени трансаминази, алкална фосфатаза, γ -GT и билирубин)

Нарушувања на кожата и поткожното ткиво:

Помалку чести: пруритус, исип

Ретки: уртикарија

Многу ретки: ангионевротски едем, ерупција на исто место по администрација на лекот

Непознати: акутна генерализирана егзантематозна пустулоза

Нарушувања на мускулноскелетниот систем и сврзните ткива

Непознати: артралгија

Ренални и уринарни нарушувања:

Многу ретки: дисурија, енуреза

Непознати: уринарна ретенција

Општи нарушувања и состојби на местото на администрација:

Помалку чести: астенија, омалаксаност

Ретки: едем

Испитувања:

Ретки: покачена телесна тежина

Опис на селектирани несакани дејства

По прекин на терапијата со цетиризин пријавени се пруритус (интензивно чешање) и/или уртикарија.

Пријавување на несакани реакции

Несаканите реакции од лековите може да ги пријавите 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 <http://malmed.gov.mk/>.

4.9 Предозирање

Симптоми

Симптомите забележани по предозирање со цетиризин се главно поврзани со дејства на ЦНС или со дејства кои може да укажуваат на едно антихолинергично дејство.

Несакани дејства забележани по земање на доза најмалку 5 пати поголема од препорачаната дневна доза се: конфузија, дијареа, вртоглавица, замор, главоболка, омалаксаност, мидријаза, пруритус, немир, седација, поспаност, ступор, тахикардија, тремор и уринарна ретенција.

Третман

Не постои специфичен антидот за цетиризин.

Во случај на предозирање, се препорачува симптоматски и супортивен третман. Гастрична лаважа може да се земе во предвид непосредно по земањето на лекот.

Цетиризин не се отстранува ефикасно со дијализа.



5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 Фармакодинамика

Фармакотерапевтска група: Антихистаминици за системска употреба, АТС код: R06AE07.

Механизам на дејство

Цетиризин, хуман метаболит на хидроксизин, е силен и селективен антагонист на периферните H_1 -рецептори. *In vitro* студиите за врзување со рецептори не покажаа мерлив афинитет за други рецептори освен за H_1 -рецепторите.

Фармакодинамско дејство

Дополнително на неговото анти- H_1 дејство, беше утврдено дека цетиризин има и анти-алергиски активности: при доза од 10 mg еднаш или два пати дневно, ја инхибира крајната фаза од регрутирањето на еозинофили во кожата и конјуктивата кај atopични субјекти предизвикани од алерген.

Клиничка ефикасност и безбедност

Студиите кај здрави волонтери покажаа дека цетиризин во дози од 5 и 10 mg, силно ги инхибира реакциите на кожата кои се јавуваат како резултат на присуството на алерген и се предизвикани од многу високи концентрации на хистамин во кожата, но не беше утврдена поврзаност со ефикасноста.

При шест неделна, плацебо контролирана студија кај 186 пациенти со алергиски ринитис и истовремена слаба до умерена астма, цетиризин во доза од 10 mg еднаш дневно ги подобри симптомите на ринитис и не ја промени пулмоналната функција. Оваа студија ја поддржува безбедноста на администрацијата на цетиризин кај алергични пациенти со блага до умерена астма.

При една плацебо контролирана студија, цетиризин даден во високата дневна доза од 60 mg во период од 7 дена, не предизвика статистички сигнификантна пролонгација на QT интервалот.

Во препорачаните дози, беше утврдено дека цетиризин го подобрува квалитетот на живот кај пациентите со целогодишен и сезонски алергиски ринитис.

Педијатриска популација

35-дневната студија направена кај деца на возраст од 5 до 12 години, не покажала толеранција на антихистаминското дејство (кожни алегро-тестови) на цетиризинот. Кога терапијата со цетиризин по повторена администрација ќе се прекине, кожата ја враќа својата нормална осетливост кон хистамин во период од 3 дена.

5.2 Фармакокинетика

Апсорпција

Рамнотежната (steady-state) максимална концентрација во плазмата изнесува околу 300 ng/ml и се постигнува за $1,0 \pm 0,5$ h. Дистрибуцијата на фармакокинетските параметри, како што се максималната концентрација во плазмата (C_{max}) и површина под кривата (AUC) се унимодални. Храната не го намалува степенот на апсорпција на цетиризин, иако стапката на апсорпција се намалува.

Степенот на биорасположивост е сличен кога цетиризин ќе се даде како раствор, капсули или таблети.

Дистрибуција

Волуменот на дистрибуција изнесува 0,50 l/kg. Врзувањето на цетиризин во плазма протеините е $93 \pm 0,3\%$. Цетиризин не го менува врзувањето на варфарин за протеините.

Биотрансформација



Цетиризин не подлежи на екстензивен метаболизам при прв премин (first-pass).

Елиминација

Крајниот полу-живот е околу 10 часа и не е забележана акумулација на цетиризин кај дневни дози од 10 mg за 10 дена. Околу две третини од дозата се излучува преку урината.

Линеарност/Не-линеарност

Цетиризин има линеарна кинетика во опсег од 5 до 60 mg.

Посебни популации

Постари лица

Кај 16 постари лица, по еднакратната перорална доза од 10 mg, полу-животот се зголеми за околу 50% и клиренсот се намали за 40% во споредба со нормалните субјекти. Се смета дека намалувањето на клиренсот на цетиризин кај овие постари волонтери е поврзано со нивната намалена ренална функција.

Деца, бебиња и доенчиња

Полу-животот на цетиризин беше околу 6 часа кај децата на возраст од 6 до 12 години и 5 часа кај децата на возраст од 2 до 6 години. Кај бебињата и доенчињата на возраст од 6 до 24 месеци, полу-животот на цетиризин е намален на 3,1 часа.

Пациенти со ренални нарушувања

Фармакокинетиката на овој лек беше слична кај пациентите со слаби нарушувања (креатинин клиренс повисок од 40 ml/min) и кај здравите волонтери. Пациентите со умерени ренални нарушувања имаа 3-пати подолг полу-живот и 70% помал клиренс во споредба со здравите волонтери.

Кај пациентите на хемодијализа (креатинин клиренс помал од 7 ml/min) на кои им беше дадена единечна перорална доза од 10 mg цетиризин беше забележан 3-пати подолг полу-животот и 70% помал клиренс во споредба со здравите лица. Цетиризин слабо се отстранува по пат на хемодијализа. Кај пациенти со умерена или тешка ренална слабост, потребно е прилагодување на дозирањето (погледнете во 4.2).

Пациенти со хепатални оштетувања

Кај пациентите со хронични хепатални заболувања (хепатоцелуларна, холестатска и билијарна цироза) на кои им беше дадено 10 или 20 mg цетиризин како единечна доза беше забележано 50% зголемување на полу-животот заедно со 40% намалување на клиренсот во споредба со здравите лица.

Прилагодување на дозирањето е неопходно само кај пациентите со хепатални нарушувања кај кои е истовремено присутно и ренално нарушување.

5.3 Предклинички податоци за сигурноста

Неклиничките податоци покажаа дека нема посебна опасност за луѓето врз основа на конвенционалните студии за безбедносна фармакологија, токсичност при повторена доза, генотоксичност, карциноген потенцијал, репродуктивна токсичност.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на екципиенси

течен сорбитол (некристализирачки) (E420)
глицерол (E422)
натриум бензоат (E211)
натриум цикламат



натриум цитрат (E331)
монохидрат на лимонска киселина (E330)
вкус на банана
пречистена вода

6.2 Инкомпатибилности

Не е применливо.

6.3 Рок на употреба

5 години.

6.4 Начин на чување

Да се чува на температура до 30°C.
Добро затворете го шишето веднаш по употребата.

6.5 Пакување

Шише (Тип III жолтеникаво-кафено стакло), шприц за дозирање, пластично капаче: 120 ml перорален раствор, во кутија.

6.6 Упатство за употреба

Без посебни барања.
Секој неискористен производ или материјал за фрлање треба да се отстрани во согласност со локалната регулатива.

7. ПОДАТОЦИ ЗА НОСИТЕЛОТ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

КРКА-ФАРМА ДООЕЛ Скопје, ул. Христо Татарчев-1, број 101, 1000 Скопје, Република Македонија

8. БРОЈ НА РЕШЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

9. ДАТУМ НА ПРВОТО РЕШЕНИЕ/ОБНОВА ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

Датум на првото решение: 25.09.2007
Датум на последната обнова:

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Март 2018

