

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

ZODAC

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje 10 mg cetirizini dihydrochloridum.

Pomocné látky: jedna potahovaná tableta obsahuje 73,4 mg monohydrátu laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Popis přípravku: bílé nebo téměř bílé podlouhlé potahované tablety (tvaru oblong) s půlicí rýhou.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1. Terapeutické indikace

U dospělých a dětských pacientů starších 6 let:

- Cetirizin je indikován pro zmírnění nosních a očních symptomů sezónní a celoroční alergické rinitidy.
- Cetirizin je indikován pro zmírnění symptomů chronické idiopatické urtikárie.

4.2. Dávkování a způsob podání

U dětí ve věku od 6 do 12 let: 5 mg dvakrát denně (jedna polovina tablety 2x denně).

Dospělí a dospívající starší 12 let: 10 mg jednou denně (1 tableta).

Tablety je třeba spolknout a zapít sklenicí vody.

Pacienti vyššího věku: na základě získaných údajů se usuzuje, že není nutné u pacientů vyššího věku s normální funkcí ledvin dávku snižovat.

Pacienti se střední až těžkou poruchou funkce ledvin: údaje o poměru účinnost/bezpečnost léčiva nejsou pro pacienty s poruchou funkce ledvin k dispozici. Protože hlavní cestou vylučování cetirizinu jsou ledviny (viz bod 5.2), musí být v případě, že nelze použít alternativní léčbu, upraveny intervaly dávek individuálně.

Prohlédněte si prosím následující tabulku a uzpůsobte dávkování dle uvedených informací. Aby bylo možné tuto tabulku použít, je třeba u pacienta stanovit clearance kreatininu (CL_{cr}) v ml/min. Hodnotu CL_{cr} (ml/min) lze určit ze stanoveného sérového kreatininu (mg/dl) pomocí následujícího vzorce:

$$CL_{cr} = \frac{[140 - \text{věk (v letech)}] \times \text{hmotnost (kg)}}{72 \times \text{sérový kreatinin (mg/dl)}} \quad (x 0,85 \text{ pro ženy})$$

Úprava dávkování pro dospělé pacienty s poruchou funkce ledvin

| Skupina | Clearance kreatininu (ml/min) | Dávkování a frekvence |
|------------------------------------------------------|-------------------------------|-----------------------|
| Normální funkce | ≥ 80 | 10 mg jednou denně |
| Mírná porucha | 50 – 79 | 10 mg jednou denně |
| Střední porucha | 30 – 49 | 5 mg jednou denně |
| Těžká porucha | < 30 | 5 mg jednou za 2 dny |
| Konečná fáze onemocnění ledvin – pacienti na dialýze | < 10 | Kontraindikováno |

U dětských pacientů trpících poruchou funkce ledvin je nutné upravit dávkování individuálně s přihlédnutím k hodnotě renální clearance každého pacienta, jeho věku a hmotnosti.

Pacienti s poruchou funkce jater: u pacientů trpících pouze poškozením jater není nutné dávkování upravovat.

Pacienti s poruchou funkce jater a poruchou funkce ledvin: doporučuje se úprava dávkování (viz výše Pacienti se střední až těžkou poruchou funkce ledvin).

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku, na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku, na hydroxyzin nebo na jakýkoliv derivát piperazinu.

Pacienti s těžkou poruchou funkce ledvin při clearance kreatininu menší než 10 ml/min.

Pacienti se vzácnými dědičnými poruchami, jako jsou intolerance galaktózy, vrozený deficit laktázy nebo glukózo-galaktózová malabsorpce, nesmí potahované tablety cetirizinu užívat.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Při terapeutických dávkách nebyly prokázány žádné klinicky významné interakce s alkoholem (pro hladinu alkoholu v krvi ve výši 0,5 g/l). Požívá-li však pacient současně alkohol, doporučuje se opatrnost.

Opatrnost se doporučuje u pacientů s epilepsií nebo rizikem výskytu křečí.

Podávání potahovaných tablet se nedoporučuje u dětí mladších 6 let, protože tato léková forma neumožňuje vhodně upravit dávku.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Žádné interakce s tímto antihistaminikem nejsou očekávány z důvodů farmakokinetických a farmakodynamických vlastností cetirizinu a jeho tolerančního profilu. Během provedených interakčních studií typu „lék-lék“, zvláště s pseudoefedrinem nebo s theofylinem v dávce 400 mg/den, nebyly prokázány ani farmakodynamické, ani statisticky významné farmakokinetické interakce.

I když dochází ke snížení rychlosti absorpce příjmem potravy, míra absorpce není při užívání s jídlem snížena.

4.6 Těhotenství a kojení

K dispozici jsou omezené údaje o užívání cetirizinu během těhotenství. Studie se zvířaty nepoukazují na přímý ani nepřímý škodlivý účinek na graviditu, embryonální/fetální vývoj, porod nebo poporodní vývoj. Opatrnosti je potřeba při podávání těhotným nebo kojícím ženám, protože cetirizin přechází do mateřského mléka.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Objektivní měření schopnosti řídit, spánkové latence a výkonnosti na montážní lince neprokázala u doporučené dávky 10 mg žádné klinicky relevantní účinky.

Pacienti, kteří se chystají řídit, účastnit se potenciálně nebezpečných činností nebo obsluhovat stroje, by neměli překračovat doporučenou dávku a měli by vzít v úvahu reakci svého organismu na daný lék.

U těchto citlivých pacientů může současné požívání alkoholu nebo užívání jiných látek tlumících CNS vyvolat další snížení bdělosti a snížení výkonnosti.

4.8 Nežádoucí účinky

Klinické studie prokázaly, že cetirizin má při doporučeném dávkování mírné nežádoucí účinky na CNS včetně ospalosti, únavy, závratě a bolesti hlavy. V některých případech byla hlášena paradoxní stimulace CNS.

Přestože je cetirizin selektivní antagonistou periferních H₁ receptorů a relativně nevykazuje anticholinergní působení, byly hlášeny ojedinělé případy obtíží s močením, poruchy akomodace oka a pocit sucha v ústech.

Dále byly hlášeny případy abnormální jaterní funkce se zvýšenou hladinou jaterních enzymů doprovázenou zvýšenou hladinou bilirubinu. Tyto příznaky většinou odezněly po ukončení léčby cetirizin-dihydrochloridem.

Klinické studie

Dvojitě slepé kontrolované klinické nebo farmakoklinické studie porovnávající cetirizin s placebem nebo s jinými antihistaminiky v doporučené dávce (10 mg denně u cetirizinu), z nichž jsou k dispozici kvantifikované údaje o bezpečnosti, zahrnovaly více než 3 200 pacientů, jimž byl podáván cetirizin.

Z tohoto souboru byly pro dávku 10 mg cetirizinu u studií kontrolovaných placebem hlášeny následující nežádoucí účinky s mírou výskytu 1, 0 % a vyšší:

| Nežádoucí účinek (WHO-ART) | Cetirizin 10 mg (n = 3260) | Placebo (n = 3061) |
|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|----------------------------|
| Tělo jako celek - obecné poruchy Únava | 1,63 % | 0,95 % |
| Poruchy centrální a periferní nervové soustavy Závratě Bolest hlavy | 1,10 % 7,42% | 0,98 % 8,07 % |
| Poruchy gastrointestinálního systému Bolest břicha Sucho v ústech Nevolnost | 0,98 % 2,09% 1,07% | 1,08 % 0,82 % 1,14 % |

| | | |
|----------------------------------------------|--------|--------|
| Psychiatrické poruchy Ospalost | 9,63 % | 5,00 % |
| Poruchy respiračního systému Zánět hltanu | 1,29 % | 1,34 % |

Přestože byla ospalost statisticky četnější než ve skupině placebo, jednalo se ve většině případů o mírnou až střední ospalost. Objektivní testy prokázané jinými studiemi ukázaly, že obvykle každodenní činnosti nejsou při doporučené denní dávce u zdravých mladých dobrovolníků ovlivněny.

Nežádoucí účinky s mírou výskytu 1 % nebo více u dětí ve věku od 6 měsíců do 12 let, zahrnutých do klinických nebo farmakoklinických studií kontrolovaných placebem, jsou:

| Nežádoucí účinek (WHO-ART) | Cetirizin (n = 1656) | Placebo (n = 1294) |
|------------------------------------------------|-----------------------------|---------------------------|
| Poruchy gastrointestinálního systému Průjem | 1,0 % | 0,6 % |
| Psychiatrické poruchy Ospalost | 1,8 % | 1,4 % |
| Poruchy respiračního systému Rýma | 1,4 % | 1,1 % |
| Tělo jako celek - obecné poruchy Únava | 1,0 % | 0,3 % |

Zkušenosti po uvedení přípravku na trh

Kromě nežádoucích účinků hlášených během klinických studií a uvedených výše, byly v rámci postmarketingových zkušeností (po uvedení přípravku na trh) hlášeny následující ojedinělé případy nežádoucích účinků, pro které byla frekvence výskytu na základě hlášení po uvedení přípravku na trh určena jako méně častá: $\geq 1/1000$ až $< 1/100$, vzácná: $\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$, velmi vzácná: $< 1/10\ 000$.

Poruchy krve a lymfatického systému:

velmi vzácně: trombocytopenie

Poruchy imunitního systému:

vzácně: hypersensitivita

velmi vzácně: anafylaktický šok

Psychiatrické poruchy:

méně často: rozrušení

vzácně: agrese, zmatenost, deprese, halucinace, nespavost,

velmi vzácně: tiky

Poruchy nervového systému:

méně často: parestézie,

vzácně: křeče, poruchy pohyblivosti,

velmi vzácně: porucha chuti, synkopa, třes, dystonie, dyskinezie

Oční poruchy:

velmi vzácně: porucha akomodace čočky, neostře/rozmazané vidění, mimovolné pohyby oční koule

Srdeční poruchy:

vzácně: tachykardie

Gastrointestinální poruchy:

méně často: průjem

Poruchy jater a žlučových cest:

vzácně: abnormální funkce jater (zvýšené transaminázy, alkalická fosfatáza, γ -GT a bilirubin)

Poruchy kůže a podkožní tkáně:

méně často: svědění, vyrážka,

vzácně: kopřivka,

velmi vzácně: angioneurotický edém, lokalizované kožní erupce

Poruchy ledvin a močových cest:

velmi vzácně: obtíže s močením, enuréza

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace:

méně často: astenie, malátnost,

vzácně: edém

Vyšetření:

vzácně: nárůst hmotnosti

4.9 Předávkování

Symptomy

Symptomy pozorované po předávkování cetirizinem jsou spojeny především s účinky na CNS nebo s jevy, které by mohly naznačovat anticholinergický účinek.

Nežádoucí účinky hlášené po požití minimálně pěti doporučených denních dávek jsou zmatenost, průjem, závratě, únava, bolest hlavy, malátnost, rozšíření zornic, svědění, nervozita, sedace, ospalost, otupění, tachykardie, třes a zadržování moči.

Doporučená opatření

Není známo žádné specifické antidotum cetirizinu.

Pokud dojde k předávkování, doporučuje se symptomatická nebo podpůrná léčba.

V případě, že uplynula krátká doba od požití přípravku, je vhodné zvážit výplach žaludku.

Cetirizin není účinně odstraňován dialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: deriváty piperazinu, ATC kód R06AE07

Cetirizin, lidský metabolit hydroxyzinu, je silný a selektivní antagonist periferálních H₁ receptorů. *In vitro* studie vázání na receptory neprokázaly žádnou jinou měřitelnou afinitu než pro H₁ receptory.

Kromě jeho anti-H₁ účinků bylo také u cetirizinu prokázáno antialergické působení: při dávce 10 mg jednou nebo dvakrát denně inhibuje pozdní fázi průniku eosinofilů do kůže a spojivky atopických pacientů vystavených působení alergenů.

Studie na zdravých dobrovolnících ukazují, že cetirizin v dávkách 5 a 10 mg silně inhibuje „wheal and flare“ reakci (erupce s okolním zarudnutím) vyvolanou velmi vysokými koncentracemi histaminu v kůži, ale korelace s účinností nebyla prokázána.

Během studie na dětech ve věku 5 až 12 let, trvající 35 dnů, nebyla zjištěna žádná tolerance k antihistaminovému účinku cetirizinu (inhibice „wheal and flare“). Po ukončení léčby s opakovaným podáváním cetirizinu obnovila kůže svoji normální reaktivitu na histamin do 3 dnů.

Během šestitýdenní studie kontrolované placebem, které se zúčastnilo 186 pacientů trpících alergickou rýmou a současně mírným až středně těžkým astmatem, vedla 10 mg dávka cetirizinu jednou denně ke zlepšení symptomů rýmy a neovlivnila plicní funkce. Tato studie podporuje bezpečnost podávání cetirizinu alergickým pacientům s mírným až středně těžkým astmatem.

Ve studii kontrolované placebem nezpůsobil cetirizin podávaný ve vysokých denních dávkách 60 mg po dobu sedmi dnů žádné statisticky významné prodloužení intervalu QT.

Při doporučeném dávkování prokázal cetirizin zlepšení kvality života pacientů s celoroční nebo sezónní alergickou rinitidou.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Maximální koncentrace v rovnovážném stavu je přibližně 300 ng/ml a dosáhne se jí za $1,0 \pm 0,5$ h. U cetirizinu nebyla po denních dávkách 10 mg po dobu 10 dnů pozorována žádná akumulace. Rozložení farmakokinetických parametrů, jako je např. maximální plasmatická koncentrace (C_{max}) nebo plocha pod křivkou (AUC), byla u lidských dobrovolníků unimodální. Příjmem potravy se nesnižuje míra absorpce cetirizinu, ale dochází ke snížení její rychlosti. Biologická dostupnost cetirizinu je srovnatelná pro roztok, tobolky i tablety.

Zdánlivý distribuční objem je 0,50 l/kg. Cetirizin je vázán z $93 \pm 0,3$ % na plasmatické bílkoviny. Cetirizin neovlivňuje vazbu warfarinu na plasmatické bílkoviny.

Cetirizin není při prvním průchodu játry extenzivně metabolizován. Přibližně dvě třetiny dávky jsou vyloučeny močí v nezměněné formě. Terminální poločas je přibližně 10 hodin. Cetirizin má v rozsahu 5 až 60 mg lineární kinetiku.

Zvláštní skupiny populace

Starší lidé: po podání jedné perorální dávky 10 mg došlo u 16 starších pacientů v porovnání

s normálními pacienty ke zvýšení poločasu přibližně o 50% a ke snížení clearance o 40%. Tento pokles clearance cetirizinu zřejmě souvisel u těchto starších dobrovolníků se sníženou funkcí ledvin.

Děti, kojenci a batolata: u dětí ve věku 6-12 let byl poločas cetirizinu zhruba 6 hodin a u dětí ve věku 2-6 let 5 hodin. U kojenců a batolat ve věku 6 až 24 měsíců je snížen na 3,1 hodiny.

Pacienti s poruchou funkce ledvin: farmakokinetika léku byla u pacientů s mírnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu vyšší než 40 ml/min) podobná jako u zdravých dobrovolníků. U pacientů se střední poruchou funkce ledvin došlo v porovnání se zdravými dobrovolníky k trojnásobnému zvýšení poločasu a k 70% snížení clearance.

U hemodialyzovaných pacientů (clearance kreatininu nižší než 7 ml/min), kterým byla perorálně jednorázově podána dávka 10 mg, došlo v porovnání s normálními dobrovolníky k trojnásobnému prodloužení poločasu a 70% snížení clearance. Cetirizin lze špatně odstranit hemodialýzou.

U pacientů se střední nebo těžkou poruchou funkce ledvin je nutné upravit dávkování (viz bod 4.2).

Pacienti s poškozením jater: U pacientů s chronickými jaterními chorobami (hepatocelulární, cholestatická a biliární cirhóza), kterým bylo podáno 10 nebo 20 mg cetirizinu jednorázově, došlo v porovnání se zdravými pacienty k 50% prodloužení poločasu a ke 40% snížení clearance. Úprava dávkování je nezbytná pouze u pacientů s poškozením jater, kteří současně trpí i poruchou funkce ledvin.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti přípravku

Údaje z neklinických studií založené na konvenčních farmakologických studiích bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu a reprodukční toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Monohydrát laktosy, kukuřičný škrob, povidon 30, magnesium-stearát, hypromelóza 2910/5, makrogol 6000, mastek, oxid titaničitý, simetikonová emulze SE 4.

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Tento lék nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Obal: Blistr PVC, PVDC/Al, krabička

Balení: 5 , 7,10, 30, 60, 90 nebo 100 potahovaných tablet

6.6. Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Zentiva, k.s., Praha, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

24/648/99-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

6.10.1999

10. DATUM REVIZE TEXTU

21.10.2009