

sp.zn.sukls94358/2011
a sp.zn. sukls80231/2012

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Zyrtec
10 mg/ml
perorální kapky, roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml roztoku obsahuje cetirizini dihydrochloridum 10 mg, 1 kapka roztoku obsahuje cetirizini dihydrochloridum 0,5 mg.

Pomocné látky se známým účinkem:

- jeden ml roztoku obsahuje 1,35 mg methylparabenu
- jeden ml roztoku obsahuje 0,15 mg propylparabenu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Perorální kapky, roztok.

Čirý, bezbarvý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

U dospělých a pediatrických pacientů ve věku od 2 let:

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

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Děti ve věku 2–6 let: 2,5 mg dvakrát denně (5 kapek 2x denně).

Děti ve věku 6–12 let: 5 mg dvakrát denně (10 kapek 2x denně).

Dospělí a dospívající starší než 12 let: 10 mg jednou denně (20 kapek).

Starší pacienti: Na základě dostupných údajů se usuzuje, že u starších pacientů s normální funkcí ledvin není nutné dávku snižovat.

Pacienti se středně závažnou až závažnou 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, kdy nelze použít alternativní léčbu, upraveny intervaly dávek individuálně podle renální funkce. Podle následující tabulky nastavte 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:

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

Úprava dávkování pro dospělé pacienty s poruchou funkce ledvin

| Skupina | Clearance kreatininu (ml/min) | Dávkování a frekvence |
|--|-------------------------------|-----------------------|
| Normální | ≥ 80 | 10 mg jednou denně |
| Mírná | 50–79 | 10 mg jednou denně |
| Středně závažná | 30–49 | 5 mg jednou denně |
| Závažná | < 30 | 5 mg jednou za 2 dny |
| Dialyzovaní pacienti v konečném stadiu onemocnění ledvin | < 10 | kontraindikováno |

U pediatrických pacientů s poruchou funkce ledvin se dávka musí individuálně přizpůsobit podle renální clearance každého pacienta, jeho věku a tělesné hmotnosti.

Pacienti s poruchou funkce jater: U pacientů jen s poruchou funkce jater není nutné dávkování upravovat.

Pacienti s poruchou funkce jater a ledvin: Doporučuje se úprava dávkování (viz výše „Pacienti se středně závažnou až závažnou poruchou funkce ledvin“).

Způsob podání

Kapky se podávají perorálně – buď nakapané na lžičku, nebo zředěné vodou ve sklenici. V případě, že se používá naředěný roztok, je zvláště u dětí důležité naředit kapky pouze takovým množstvím vody, aby mohl pacient vypít (spolknout) celý objem roztoku najednou. Naředěný roztok se užívá ihned.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku, na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1, na hydroxyzin nebo na jakýkoli derivát piperazinu.

Pacienti se závažnou poruchou funkce ledvin při clearance kreatininu menší než 10 ml/min.

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). Přesto se při současném požívání alkoholu doporučuje opatrnost.

Pozornost je třeba věnovat pacientům s predispozičními faktory retence moči (např. míšňí léze, hyperplazie prostaty), protože cetirizin může zvyšovat riziko retence moči.

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

Methylparaben a propylparaben mohou způsobit alergické reakce (pravděpodobně opožděné).

Kožní testy na alergie jsou tlumeny antihistaminiky a je třeba dodržet "wash-out period" (fáze vyloučení) (3 dny) před jejich provedením.

Pediatrická populace

Přípravek se nedoporučuje podávat kojencům a batolatům mladším než 2 roky.

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 významné farmakokinetické interakce.

Stupeň absorpce cetirizinu není při užívání s jídlem snížen, snižuje se však rychlost absorpce.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Klinické údaje o podávání cetirizinu těhotným ženám jsou velmi omezené. Studie na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky na těhotenství, embryonální/fetální vývoj, porod nebo poporodní vývoj. Při podávání těhotným ženám je třeba opatrnosti.

Kojení

Cetirizin se vylučuje do mateřského mléka v koncentracích dosahujících 25% až 90% koncentrací, které byly naměřeny v plazmě v závislosti na čase odebrání vzorku po podání. Proto je třeba opatrnosti při předepisování cetirizinu kojícím ženám.

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 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 somnolence, únavy, závratí a bolestí 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 zaslepené kontrolované klinické 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 subjektů, 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 - celkové poruchy Únava | 1,63% | 0,95% |
| Poruchy centrálního a periferního nervového systému Závratě Bolest hlavy | 1,10% 7,42% | 0,98% 8,07% |
| Gastrointestinální poruchy Bolest břicha Sucho v ústech Nauzea | 0,98% 2,09% 1,07% | 1,08 % 0,82% 1,14% |
| Psychiatrické poruchy Somnolence | 9,63% | 5,00% |
| Poruchy respiračního systému Faryngitida | 1,29% | 1,34% |

Přestože byla somnolence statisticky čtenější než ve skupině placeba, jednalo se ve většině případů o mírnou až středně závažnou somnolenci. Objektivní testy prokázané jinými studiemi ukázaly, že každodenní činnosti obvykle nejsou při doporučené denní dávce u zdravých mladých dobrovolníků ovlivněny.

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

| Nežádoucí účinky (WHO-ART) | Cetirizin (n = 1656) | Placebo (n = 1294) |
|--|-----------------------------|---------------------------|
| Gastrointestinální poruchy Průjem | 1,0% | 0,6% |
| Psychiatrické poruchy Somnolence | 1,8% | 1,4% |
| Respirační poruchy Rinitida | 1,4% | 1,1% |
| Tělo jako celek - celkové 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 nežádoucí účinky.

Nežádoucí účinky jsou rozděleny do tříd orgánových systémů podle MedDRA a podle frekvence výskytu určené na základě zkušenosti po uvedení přípravku na trh.

Frekvence jsou definovány následovně: Velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); velmi vzácné ($< 1/10\ 000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Poruchy krve a lymfatického systému:

velmi vzácné: trombocytopenie

Poruchy imunitního systému:

vzácné: hypersenzitivita

velmi vzácné: anafylaktický šok

Poruchy metabolismu a výživy

není známo: zvýšená chuť k jídlu

Psychiatrické poruchy:

méně časté: agitovanost

vzácné: agrese, zmatenost, deprese, halucinace, insomnie

velmi vzácné: tiky

není známo: sebevražedné myšlenky

Poruchy nervového systému:

méně časté: parestezie

vzácné: konvulze

velmi vzácné: dysgeuzie, synkopa, tremor, dystonie, dyskineze

není známo: amnézie, zhoršení paměti

Poruchy oka:

velmi vzácné: porucha akomodace, rozmazané vidění, okulygrie

Poruchy ucha a labyrintu:

není známo: vertigo

Srdeční poruchy:

vzácné: tachykardie

Gastrointestinální poruchy:

méně časté: průjem

Poruchy jater a žlučových cest:

vzácné: abnormální funkce jater (zvýšené hodnoty transaminázy, alkalické fosfatázy, γ -GT a bilirubinu)

Poruchy kůže a podkožní tkáně:

méně časté: pruritus, vyrážka

vzácné: kopřivka

velmi vzácné: angioneurotický edém, fixní lékový exantém

Poruchy ledvin a močových cest:

velmi vzácné: dysurie, enuréza

není známo: retence moči

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace:

méně časté: astenie, malátnost

vzácné: edém

Vyšetření:

vzácné: zvýšení hmotnosti

4.9 Předávkování

Příznaky

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

Nežádoucí účinky hlášené po požití minimálně pěti doporučených denních dávek jsou zmatenost, průjem, závratě, únava, bolest hlavy, malátnost, rozšíření zornic, svědění, nervozita, sedace, somnolence, stupor, tachykardie, tremor a retence 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 periferních H₁ receptorů. Studie vázání na receptory *in vitro* neprokázaly žádnou jinou měřitelnou afinitu než pro H₁ receptory.

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

Studie u zdravých dobrovolníků ukazují, že cetirizin v dávkách 5 a 10 mg silně inhibuje „wheal and flare“ reakci vyvolanou velmi vysokými koncentracemi histaminu v kůži, ale korelace s účinností nebyla prokázána.

Během studie u dětí 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 s alergickou rinitidou a současně mírným až středně těžkým astmatem, vedla 10 mg dávka cetirizinu jednou denně ke zlepšení symptomů rinitidy 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 plazmatická koncentrace v rovnovážném stavu je přibližně 300 ng/ml a dosáhne se jí za 1,0±0,5 hod. U cetirizinu nebyla po denních dávkách 10 mg po dobu 10 dnů pozorována žádná akumulace. Rozložení farmakokinetických parametrů, jako je např. maximální plazmatická 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 roztoky, tobolky i tablety.

Zdánlivý distribuční objem je 0,50 l/kg. Cetirizin je vázán z 93±0,3% na plazmatické bílkoviny. Cetirizin neovlivňuje vazbu warfarinu na plazmatické 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 pacienti: Po podání jedné perorální dávky 10 mg došlo u 16 starších subjektů v porovnání s normálními subjekty ke zvýšení poločasu přibližně o 50% a ke snížení clearance o 40%. Tento pokles clearance cetirizinu zřejmě souvisel u těchto starších dobrovolníků s poruchou funkce 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 6–24 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 středně závažnou 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 středně závažnou nebo závažnou poruchou funkce ledvin je nutné upravit dávkování (viz bod 4.2).

Pacienti s poruchou funkce jater: U pacientů s chronickými onemocněními jater (hepatocelulární, cholestatická a biliární cirhóza), kterým bylo podáno 10 nebo 20 mg cetirizinu jednorázově, došlo v porovnání se zdravými subjekty k 50% prodloužení poločasu a ke 40% snížení clearance.

Úprava dávkování je nezbytná pouze u pacientů s poruchou funkce 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

Glycerol 85%, propylenglykol, sodná sůl sacharinu, methylparaben (E218), propylparaben (E216), trihydrát octanu sodného, kyselina octová 99%, čištěná voda.

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

5 let

Po prvním otevření: 3 měsíce

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Skleněná hnědá lahvička obsahující 10, 15, nebo 20 ml roztoku, s kapacím uzávěrem z bílého LDPE a vrchním PP dětským bezpečnostním uzávěrem.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6. 6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

UCB s.r.o.
Thámová 13
Praha 8
Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

24/1030/92-S/C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

30.12.1992 / 21.12.2011

10. DATUM REVIZE TEXTU

9.10.2013