Sp.zn. sukls211658/2013

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Cetixin 10 mg, potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje 10 mg cetirizini dihydrochloridum.
Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.
Bílá, okrouhlá, konvexní tableta s dělicí rýhou a logem „5“ na jedné straně. Průměr je 7 mm.
Tabletu lze dělit na dvě stejné poloviny.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

U dospělých a dětských pacientů starších 6 let:

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

4.2 Dávkování a způsob podání

Děti ve věku od 6 do 12 let: 5 mg dvakrát denně (jedna polovina tablety dvakrát denně).

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

Tablety je třeba zapít sklenicí vody.

Starší pacienti: údaje nenaznačují, že by u starších pacientů bylo třeba dávku snižovat za předpokladu, že mají normální funkci ledvin.

Pacienti se střední až těžkou poruchou funkce ledvin: údaje dokumentující poměr účinnost/bezpečnost léčiva u pacientů s poruchou funkce ledvin nejsou k dispozici. Protože se cetirizin vylučuje hlavně ledvinami (viz bod 5.2), musí být v případě, že nelze použít alternativní léčbu, upraveny intervaly dávek individuálně podle renální funkce. Viz prosím následující tabulku a dávkování upravte dle uvedených informací. Aby bylo možné tuto dávkovací tabulku použít, je třeba u pacienta znát odhad clearance kreatininu (CL_{cr}) v ml/min. Hodnotu CL_{cr} (ml/min) lze odhadnout ze stanoveného sérového kreatininu (mg/dl) pomocí následujícího vzorce:

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

Úprava dávkování pro dospělé pacienty s poruchou funkce ledvin:

Skupina	Clearance kreatininu (ml/min)	Dávkování a frekvence
Normální 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 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 nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku, na hydroxyzin nebo na jakýkoliv derivát piperazinu v anamnéze.

Pacienti s těžkou poruchou funkce ledvin s clearance kreatininu nižší 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). Nicméně pokud pacient současně požívá 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 vhodnou úpravu dávky.

Alergické kožní reakce jsou antihistaminiky inhibovány, před prováděním alergických kožních testů je proto nutno přípravek vysadit (na dobu 3 dnů).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

S ohledem na farmakokinetické a farmakodynamické vlastnosti cetirizinu a jeho profil tolerance se u tohoto antihistaminika žádné interakce nepředpokládají. U provedených interakčních studií typu „lék-lék“, zejména s pseudoefedrinem nebo s theofylinem (400 mg/den), skutečně nebyly prokázány ani farmakodynamické ani statisticky významné farmakokinetické interakce.

Rozsah absorpce cetirizinu není jídlem snížen, i když rychlost absorpce snížena je.

4.6 Těhotenství a kojení

Těhotenství

K dispozici jsou o užívání cetirizinu během těhotenství k dispozici jen velmi vzácné klinické zkušenosti. Studie se zvířaty nepoukazují na přímý ani nepřímý škodlivý účinek na graviditu, embryonální/fetální vývoj, porod nebo poporodní vývoj. Při podávání těhotným ženám, je potřeba opatrnosti.

Kojení
Cetirizin se vylučuje do lidského mléka v koncentracích představujících 0,25 až 0,90 koncentrací naměřených v plasmě, v závislosti na době odběru vzorku po podání. Proto je při předepisování cetirizinu kojícím ženám potřebná opatrnost.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

Pacienti, kteří se chystají řídit, účastnit se potenciálně nebezpečných činností nebo obsluhovat stroje, nesmějí překračovat doporučenou dávku a musí 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, závratí a bolestí hlavy. V některých případech byla hlášena paradoxní stimulace CNS.

Přestože je cetirizin selektivním antagonistou periferních H_1 receptorů a je relativně prost anticholinergní aktivity, byly hlášeny ojedinělé případy obtíží s močením, poruchy akomodace oka a pocit sucha v ústech.

Byly hlášeny případy abnormální jaterní funkce se zvýšenou hladinou jaterních enzymů doprovázenou zvýšenou hladinou bilirubinu. Tyto příznaky většinou odezněly po ukončení léčby dihydrochloridem cetirizinu.

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

Nežádoucí příhoda (WHO-ART)	**Cetirizin 10 mg (n=3260)**	**Placebo (n=3061)**
*Celkové poruchy a reakce v místě aplika*ce Únava	 1,63 %	 0,95 %
Poruchy nervového systému Závratě Bolesti hlavy	 1,10 % 7,42%	 0,98 % 8,07 %
Gastrointestinální poruchy Bolesti břicha Sucho v ústech Nevolnost	 0,98 % 2,09 % 1,07 %	 1,08 % 0,82 % 1,14 %
Psychiatrické poruchy Ospalost	 9,63 %	 5,00 %
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy Zánět hltanu	 1,29 %	 1,34 %

Přestože byla ospalost statisticky četnější než ve skupině placeba, jednalo se ve většině případů o mírnou až střední ospalost. 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 1 % nebo více u dětí ve věku od 6 měsíců do 12 let, zahrnuté ve farmakologických nebo klinických studiích kontrolovaných placebem jsou:

Nežádoucí účinek (WHO-ART)	**Cetirizin (n=1656)**	**Placebo (n=1294)**
Gastrointestinální poruchy Průjem	1,0 %	0,6 %
Psychiatrické poruchy Ospalost	1,8 %	1,4 %
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy Rýma	1,4 %	1,1 %
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace Únava	1,0 %	0,3 %

Zkušenosti po uvedení přípravku na trh
Kromě nežádoucích účinků hlášených během klinických studií a uvedených výše, byly v rámci zkušeností nabytých po uvedení přípravku na trh hlášeny ojedinělé případy nežádoucích účinků. Nežádoucí účinky jsou popsány podle třídy orgánových systémů MedDRA. U těchto méně často hlášených nežádoucích účinků jsou odhadované četnosti založeny na zkušenostech po uvedení přípravku na trh.

Klasifikace četností nežádoucích účinků je následující:

- velmi časté (≥ 1/10),
- časté (≥ 1/100 až < 1/10),
- méně časté (≥ 1/1 000 až < 1/100),
- vzácné (≥ 1/10 000 až < 1/1 000),
- velmi vzácné (< 1/10 000),
- neznámá četnost (z dostupných údajů nelze určit)

Poruchy krve a lymfatického systému:
Velmi vzácné: thrombocytopenie

Poruchy imunitního systému:
Vzácné: hypersenzitivita
Velmi vzácné: anafylaktický šok

Psychiatrické poruchy:
Méně časté: agitovanost
Vzácné: agresivita, zmatenost, deprese, halucinace, nespavost
Velmi vzácné: tik

Poruchy nervového systému:
Méně časté: parestézie
Vzácné: křeče, pohybové poruchy
Velmi vzácné: porucha vnímání chutí, synkopa, třes, dystonie, dyskinesie
Neznámá četnost: amnézie, zhoršení paměti

Poruchy oka:
Velmi vzácné: poruchy akomodace, rozostřené vidění, okulogyrická krize

Srdeční poruchy:
Vzácné: tachykardie

Gastrointestinální poruchy:
Méně časté: průjem

Poruchy jater a žlučových cest:
Vzácné: abnormální jaterní funkce (zvýšení transamináz, alkalické fosfatázy, γ-GT a bilirubinu)

Poruchy kůže a podkožní tkáně:
Méně časté: svědění, vyrážka
Vzácné: kopřivka
Velmi vzácné: angioneurotický edém, fixní léková vyrážka

Poruchy ledvin a močových cest:
Velmi vzácné: dysurie, enuréza

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace:
Méně časté: asténie, celkový pocit nepohody
Vzácné: otok

Vícenásobná vyšetření:
Vzácné: přibývání na váze

4.9 Předávkování

Symptomy
Symptomy pozorované po předávkování cetirizinem jsou spojeny především s účinky na CNS nebo s jevy, které by mohly naznačovat anticholinergní účinek.
Nežádoucí příhody hlášené po požití dávek přinejmenším pětkrát přesahujících doporučenou denní dávku jsou: zmatenost, průjem, závratě, únava, bolesti hlavy, malátnost, mydriáza, svědění, nervozita, útlum, ospalost, stupor, tachykardie, třes a retence moči.

Léčba
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 antagonista periferních H_1 receptorů. *In vitro* studie vazby na receptory neprokázaly žádnou jinou měřitelnou afinitu k jiným receptorům než k H_1 receptorům.

Kromě anti-H_1 účinků bylo u cetirizinu prokázáno také antialergické působení: při dávce 10 mg jednou nebo dvakrát denně inhibuje pozdní fázi průniku eosinofilů do kůže a spojivky atopických pacientů vystavených alergennímu podnětu.

Studie na zdravých dobrovolnících ukazují, že cetirizin v dávkách 5 a 10 mg silně inhibuje otok a zarudnutí vyvolané velmi vysokými koncentracemi histaminu v kůži, ale korelace s účinností nebyla prokázána.

Během studie u děti ve věku 5 až 12 let, trvající 35 dnů, nebyla zjištěna žádná tolerance k antihistaminovému účinku cetirizinu (potlačení otoku a zarudnutí). Po ukončení léčby s opakovaným podáváním cetirizinu obnoví 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.

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

Při doporučeném dávkování bylo prokázáno, že cetirizin zlepšuje kvalitu 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 ± 0,5 hodiny. U cetirizinu nebyla po denních dávkách 10 mg po dobu 10 dnů pozorována žádná akumulace. Rozložení farmokokinetických 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 je podobná, pokud se cetirizin podává jako roztok, tobolky nebo 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 pacientů
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 u těchto starších dobrovolníků zřejmě souvisel 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 léčivé latky byla u pacientů s mírnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu vyšší než 40 ml/min) podobná jako u zdravých dobrovolníků. U pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin došlo v porovnání se zdravými dobrovolníky k trojnásobnému zvýšení poločasu a k 70% snížení clearance.
U hemodyalizovaných pacientů (clearance kreatininu nižší než 7 ml/min), kterým byla perorálně jednorázově podána dávka 10 mg, došlo k 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 poruchou funkce 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

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:
- mikrokrystalická celulosa
- předbobtnalý škrob
- sodná sůl kroskarmelosy
- koloidní bezvodý oxid křemičitý
- magnesium-stearát

Potah tablety:
- polydextrosa
- hypromelosa
- oxid titaničitý (E 171)
- makrogol

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Blistr z PVC/PVdC/aluminia s papírovou krabičkou

Velikosti balení: 7, 10, 14, 20, 30, 50 a 100 tablet

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

Vitabalans Oy
Varastokatu 8
FI-13500 Hämeenlinna
FINSKO
Tel: +358 (3) 615600
Fax: +358 (3) 6183130

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

24/152/11-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

23.2.2011

10. DATUM REVIZE TEXTU

18.12.2013