

1.3.1	Cetirizine
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Letizen S – Летизен С 10 mg филм-обложени таблети

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Секоја филм-обложена таблета содржи 10 mg цетиризин дихидрохлорид, што е еквивалентно на 8,42 mg цетиризин.

Екципиенси: лактоза (72 mg/таблета)

За целосна листа на екципиенси, погледнете во точка 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Филм-обложена таблета.

Таблетите се бели, округли, благо биконвексни, обележани од едната страна.

Линијата не е наменета за кршење на таблетата на два дела.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

Филм-обложените таблети кои содржат 10 mg цетиризин дихидрохлорид се индицирани за возрасни и адолесценти над 12 годишна возраст:

- за ублажување на симптомите од носот и очите кај сезонски и целогодишен алергиски ринитис,
- 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 (1 таблета).

Самолекувањето со Летизен С е наменето за возрасни и адолесценти над 12 години.

Посебни популации

Постари лица

Според достапните податоци, кај постари лица со нормална бубрежна функција дозата не треба да се намали.

Ренални нарушувања

Не постојат податоци кои го документираат односот помеѓу ефикасноста и безбедноста кај пациенти со ренални нарушувања. Бидејќи цетиризин претежно се излачува по ренален пат (погледнете во точка 5.2), во случај да не може да се употреби друга терапија, интервалот на дозирање мора да се прилагоди во согласност со реналната функција. Придржувајте се кон



1.3.1	Cetirizine
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

следната табела и прилагодете ја дозата како што е индицирано. За да ја употребувате оваа табела, потребна е проценка на креатинин клиренсот (CLcr) на пациентот во ml/min. CLcr (ml/min) може да се процени со одредување на серумскиот креатинин (mg/dl) со употреба на следната формула:

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

Прилагодување на дозирањето кај возрасни пациенти со нарушена бубрежна функција

Група	Креатинин клиренс (ml/min)	Дозирање и честота на земање
Нормална ренална функција	≥90	10 mg еднаш дневно
Благо ренално нарушување	60 – < 90	10 mg еднаш дневно
Умерено ренално нарушување*	30–< 60	5 mg еднаш дневно
Тешко ренално нарушување *	15 – <30 нема потреба од дијализа	5 mg еднаш на секои 2 дена
Бубрежна заболување во краен стадиум – пациенти на хемодијализа	<15 има потреба од дијализа	Контраиндицирано

*Не се препорачува употреба на Летизен С кај возрасни пациенти со умерени или тешки ренални нарушувања бидејќи моментално достапните филм-обложени таблети не овозможуваат соодветно прилагодување на дозата.

Хепатални нарушувања

Не е потребно прилагодување на дозирањето кај пациенти само со хепатални нарушувања. Кај пациенти со хепатални и ренални нарушувања, препорачано е прилагодување на дозирањето (погледнете погоре во делот “Ренални нарушувања”).

Педијатриска популација

Не се препорачува употреба на Летизен С кај деца затоа што достапните филм-обложени таблети не дозволуваат соодветно прилагодување на дозата.

Начин на администрација

Таблетите треба да се голтнат со течност.
Самолекувањето може да трае најмногу 10 дена.

4.3 Контраиндикации

Хиперсензитивност на активната супстанција или на некој од еципиенсите, на хидроксизин или на некој пиперазински дериват.

Пациенти со краен стадиум на ренално заболување со eGFR (проценка на стапка на гломеруларна филтрација) под 15 ml/min.

4.4 Мерки на претпазливост и посебни предупредувања

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



1.3.1	Cetirizine
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

Се препорачува претпазливост кај пациенти со предиспозиција за уринарна ретенција (на пр. повреда на лобниот мозок, хиперплазија на простатата) затоа што цетиризин може да го зголеми ризикот за уринарна ретенција.

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

Антихистамините го инхибираат одговорот на кожните алергиски тестови и потребен е период на прекин на терапијата (3 дена) пред да се направат тестовите за алергија.

При прекин на терапијата со цетиризин, може да се појави пруритус и/или уртикарија, дури и ако овие симптоми воопшто не биле присутни пред започнување со терапијата. Во некои случаи, симптомите можат да бидат интензивни и да има потреба од повторно започнување на терапијата. Симптомите треба да се повлечат кога повторно ќе се започне со терапијата.

Летизен С содржи лактоза. Пациентите со ретки наследни проблеми на интолеранција на галактоза, Ларр лактаза дефициенција или глукозно-галактозна малапсорпција, не треба да го земаат овој лек.

4.5 Интеракции со други лекови или други форми на интеракции

Поради фармакокинетскиот и фармакодинамскиот профил, како и толерабилноста на цетиризин, не се очекуваат интеракции со овој антихистаминик. Всушност, во спроведените студии за интеракции помеѓу лекови, не беа забележани ниту фармакодинамски, ниту значајни фармакокинетски интеракции, особено со псеудоефедрин или теофилин (400 mg/дневно).

Степенот на апсорпција на цетиризин не се намалува со храната, иако е намалена стапката на апсорпција.

Кај сензитивни пациенти, истовремената употреба на алкохол или други депресори на ЦНС може да предизвика дополнително намалување на будноста и нарушена способност, иако цетиризинот не го потенцира дејството на алкохол (0,5 g/L ниво во крвта).

4.6 Плодност, бременост и лактација

Бременост

Проспективно собраните податоци за влијанието на цетиризин врз бременоста, не укажуваат на потенцијална токсичност за мајката или фетусот/ембрионот,

Студиите кај животни не укажуваат на постоење на директни или индиректни ефекти врз бременоста, ембрионалниот/феталниот развој, породувањето или постнаталниот развој. Потребна е претпазливост при препишување на овој лек кај бремени жени.

Доење

Цетиризин преминува во мајчиното млеко. Не може да се исклучи ризик за несакани дејства кај бебиња кои биле доени.

Цетиризин се излачува во млекото кај луѓето во концентрации кои претставуваат 1% до 90% од оние измерени во плазмата, во зависност од времето на земање на примерокот по администрацијата. Затоа, потребна е претпазливост при препишување на цетиризин кај доилки.

Плодност

Податоците за влијанието врз плодноста се ограничени, но не е утврден ризик за безбедноста. Испитувањата кај животни не покажаа ризик за безбедноста при репродукцијата кај луѓето.

4.7 Влијание врз способноста за возење или за ракување со машини



1.3.1	Cetirizine
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

Објективните мерења на способноста за возење, состојбата на будност и полубудност, не покажаа постоење на клинички значајни ефекти при земање на препорачаната доза од 10 mg. Сепак, пациенти кои чувствуваат поспаност треба да се воздржат од возење, учество во потенцијално опасни активности или работа со машини. Тие не треба да ја надминат препорачаната доза и треба да го имаат во предвид нивниот одговор на лекот.

4.8 Несакани дејства

Клинички студии

▪ Преглед

Клиничките студии покажаа дека цетиризин во препорачаната доза има минимални несакани дејства врз ЦНС, вклучувајќи поспаност, замор, зашметеност и главоболка. Во некои случаи, беше забележана парадоксална стимулација на ЦНС.

Иако цетиризин е селективен антагонист на периферните H₁-рецептори и е релативно без антихолинергично дејство, беа забележани поединечни случаи на потешкотии со мокрењето, нарушувања во акомодацијата на очите и сува уста.

Беа забележани случаи на абнормална хепатална функција со покачени хепатални ензими проследена со покачен билирубин. Главно, оваа состојба се повлекува по прекин на терапијата со цетиризин дихидрохлорид.

▪ Листа на несакани дејства

Двојно слепите контролирани клинички студии во кои се споредува цетиризин со плацебо или други антихистаминици во препорачаното дозирање (10 mg дневно за цетиризин), од кои се достапни квантифицирани податоци за безбедноста, вклучија повеќе од 3200 лица експонирани на цетиризин.

Од овој збир, во плацебо контролираните студии беа забележани следните несакани дејства за цетиризин од 10 mg со стапки од 1% или поголеми:

Несакано дејство (WHO-ART)	Цетиризин 10 mg (n = 3260)	Плацебо (n = 3061)
Општи нарушувања		
- Замор	1,63%	0,95%
Нарушувања на нервниот систем		
- Зашеметеност	1,10%	0,98%
- Главоболка	7,42%	8,07%
Гастроинтестинални нарушувања		
- Абдоминална болка	0,98%	1,08%
- Сува уста	2,09%	0,82%
- Гадење	1,07%	1,14%
Психијатриски нарушувања		
- Поспаност	9,63%	5,0%
Респираторни нарушувања		
- Фарингитис	1,29%	1,34%

Иако беше забележана статистички почесто од плацебо, во повеќето случаи, поспаноста беше блага до умерена. Објективните тестови од другите студии покажаа дека вообичаено при давање

1.3.1	Cetirizine
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

на препорачаната дневна доза кај здрави млади волонтери, не беше забележано влијание врз секојдневните активности.

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 фармакоклинички испитувања се:

Несакани дејства (WHO-ART)	Цетиризин (n = 1656)	Плацебо (n = 1294)
<i>Гастроинтестинални нарушувања</i> Дијареа	1,0%	0,6%
<i>Психијатриски нарушувања</i> Поспаност	1,8%	1,4%
<i>Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања</i> Ринитис	1,4%	1,1%
<i>Опити нарушувања и состојби на местото на администрација</i> Замор	1,0%	0,3%

Постмаркетиншко искуство

Дополнително на несаканите дејства забележани за време на клиничките студии наведени погоре, при постмаркетинското искуство беа забележани следните несакани дејства.

Несаканите дејства се опишани во согласност со MedDRA групата на органски системи и со проценета честота базирана на постмаркетинското 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 идеи, кошмари.

Нарушувања на нервниот систем:

Помалку чести: парестезија.

Ретки: конвулзии.

Многу ретки: нарушен осет за вкус, синкопа, тремор, дистонија, дискинезија

Непознати: амнезија, нарушена меморија.

Нарушувања на очите:

Многу ретки: нарушена акомодација на очите, заматен вид, окулограција.



1.3.1	Cetirizine
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

Нарушувања на ушите и ушниот лавиринт:

Непознати: вртоглавица.

Кардијални нарушувања:

Ретки: тахикардија.

Гастроинтестинални нарушувања:

Помалку чести: дијареа.

Хепато-билијарни нарушувања:

Ретки: неправилна хепатална функција (покачени трансминази, алкална фосфатаза, γ -GT и билирубин).

Непознати: хепатитис.

Нарушувања на кожата и поткожното ткиво:

Помалку чести: пруритус, исип.

Ретки: уртикарија.

Многу ретки: ангиоедем, ерупции на кожата поврзани со лекот кои се јавуваат на истото место.

Непознати: акутна генерализирана егзантематозна пустилоза.

Нарушувања на мускулоскелетниот систем и нарушувања на сврзното ткиво

Непознати: артралгија, миалгија.

Ренални и уринарни нарушувања:

Многу ретки: дисурија, енуреза.

Непознати: уринарна ретенција.

Оптички нарушувања и состојби на местото на администрација:

Помалку чести: астенија, малаксаност.

Ретки: едем.

Испитувања:

Ретки: покачена тежина.

Опис на одредени несакани дејства

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

Пријавување на несакани дејства

Пријавувањето на несаканите дејства регистрирани по пуштање на лекот во промет е од голема важност. На овој начин се обезбедува континуирано следење на користа наспроти ризикот од употребата на лекот.

Здравствените работници може да го пријават секој сомнеж за несакано дејство од лекот 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 страницата на Агенцијата

<http://malmed.gov.mk/>



4.9 Предозирање

Симптоми

1.3.1	Cetirizine
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

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

Несакани дејства забележани по земање на доза најмалку 5 пати повисока од препорачаната дневна доза се: конфузија, дијареа, зашеметеност, замор, главоболка, малаксаност, мидријаза, пруритус, немир, седација, посланост, ступор, тахикардија, тремор и уринарна ретенција.

Третман

Нема познат специфичен антидот за цетиризин.

Во случај на предозирање, се препорачува симптоматски или супортивен третман. Кратко по ингестијата, треба да се превземе гастрична лаважа.

Цетиризин не се отстранува ефикасно со хемодијализа.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 Фармакодинамика

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

Механизам на дејство

Цетиризин, хуман метаболит на хидроксизин, е силен и селективен антагонист на периферните H₁-рецептори. *In vitro* студиите за врзување со рецептори, не покажаа постоење на мерлив афинитет за други рецептори освен за H₁-рецепторите.

Фармакодинамиски дејства

Дополнително на неговиот анти-H₁ ефект, беше утврдено дека цетиризин има антиалергиски дејства: при доза од 10 mg еднаш или два пати дневно ја инхибира доцната фаза на регрутирање на еозинофили во кожата и конјуктивата кај atopични лица предизвикани со некој алерген.

Клиничка ефикасност и безбедност

Студиите кај здрави волонтери покажуваат дека цетиризин во дози од 5 и 10 mg силно ги инхибира кожните реакции предизвикани од многу високи концентрации на хистамин во кожата, но поврзаноста со ефикасноста не беше утврдена.

Во шест неделна, плацебо контролирана студија кај 186 пациенти со алергиски ринитис и истовремена блага 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 слаба до умерена астма.

Во 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 цетиризинот го подобрува квалитетот на живот кај пациентите со целогодишен и сезонски алергиски ринитис.

Педијатриска популација

Во 35-дневната студија кај деца на возраст од 5 до 12 години, не беше забележана толеранција на антихистаминскиот ефект (супресија на реакциите на алерген) на цетиризин. Коса терапијата со цетиризин ќе се прекине по повеќекратна администрација, кожата си ја враќа својата нормална реактивност на хистамин за 3 дена.



1.3.1	Cetirizine
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

5.2 Фармакокинетика

Рамнотежната (steady-state) максимална концентрација во плазмата е приближно 300 ng/ml и се постигнува за $1,0 \pm 0,5$ h. Дистрибуцијата на фармакокинетските параметри како што се максимална концентрација во плазмата (C_{max}) и површината под кривата (AUC) е унимодална.

Степенот на апсорпција на цетиризин не се намалува со храна, иако стапката на апсорпција е намалена. Степенот на биорасположливост е сличен кога цетиризин се дава во облик на раствори, капсули или таблети.

Дистрибуција

Забележаниот волумен на дистрибуција е 0,50 l/kg. Врзувањето на цетиризин со плазма протеините е $93 \pm 0,3\%$. Цетиризин не го менува врзувањето на варфарин со протеините.

Биотрансформација

Цетиризин не подлегува на екстензивен метаболизам од прв преод (first-pass).

Елиминација

Крајниот полуживот е приближно 10 часа и не е забележана акумулација на цетиризин по употреба на дневни дози од 10 mg во период од 10 дена.

Околу две третини од дозата се излучува непроменета во урината.

Линеарност/Нелинеарност

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

Посебни популации

Постари лица

По еднакратна орална доза од 10 mg, полуживотот се зголеми за околу 50% и клиренсот се намали за 40% кај 16 постари лица во споредба со нормалните лица. Намалувањето на клиренсот на цетиризин кај овие постари волонтери се смета дека е поврзано со нивната намалена бубрежна функција.

Педијатриска популација

Полуживотот на цетиризин беше околу 6 часа кај деца на возраст од 6 до 12 години и 5 часа кај деца на возраст од 2 до 6 години. Кај новороденчиња и бебиња на возраст од 6 до 24 месеци, се намали на 3,1 часа.

Ренални нарушувања

Фармакокинетиките на лекот беа слични кај пациентите со благи нарушувања (креатинин клиренс повисок од 40 ml/min) и кај здравите волонтери. Кај пациентите со умерено ренално нарушување настана 3-кратно зголемување на полуживотот и 70% намалување на клиренсот во споредба со здравите волонтери.

Пациентите на хемодијализа (креатинин клиренс помал од 7 ml/min) на кои им беше дадена еднакратна орална доза од 10 mg цетиризин имаа 3-кратно зголемување на полуживотот и 70% намалување на клиренсот во споредба со здрави лица. Цетиризин слабо се отстранува со хемодијализа. Прилагодување на дозирањето е неопходно кај пациентите со умерени или тешки ренални нарушувања (погледнете во точка 4.2).

Хепатални нарушувања

Кај пациентите со хронични црнодробни заболувања (хепатоцелуларна, холестагска и билијарна цироза) на кои им беше дадена еднакратна доза од 10 или 20 mg цетиризин, беше



1.3.1	Cetirizine
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

забележано 50% зголемување на полуживотот со 40% намалување на клиренсот во споредба со здрави лица.

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

5.3 Предклинички податоци за безбедноста

Неклиничките податоци покажаа дека нема посебна опасност кај луѓето врз основа на конвенционалните студии за безбедносна фармакологија, токсичност при повторена доза, канцероген потенцијал, токсичност за репродукцијата и развојот.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на екципиенси

Јадро на таблетата:

лактоза монохидрат
пченкарен скроб
повидон (E1201)
магнезиум стеарат (E572)

Филм-обвивка на таблетата:

лактоза монохидрат
хипромелоза (E464)
титаниум диоксид (E171)
макрогол 3000
триацетин (E1518)

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.

6.5 Пакување

Блистер (Al/PVC фолија): 10 филм-обложени таблети (1 блистер со 10 таблети), во кутија

6.6 Упатство за употреба

Без посебни барања.



7. ПОДАТОЦИ ЗА НОСИТЕЛОТ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

1.3.1	Cetirizine
SPC, Labeling and Package Leaflet	MK-Republic of North Macedonia

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

8. БРОЈ НА РЕШЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

11-1216/2

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

Датум на првото решение: 01.08.2014

Датум на обнова: 15.10.2019

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Февруари, 2024

