

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Letizen – Летизен 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.

Екципиенс:

- лактоза: 72 mg/таблета

За целосна листа на екципиенси, погледнете во точка 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Филм-обложена таблета.

Филм-обложените таблети се бели, округли, слабо биконвексни, обележани со разделна линија од едната страна.

Таблетата може да се подели на две еднакви половини.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

Филм-обложените таблети кои содржат 10 mg цетиризин дихидрохлорид се индицирани кај возрасни и педијатриски пациенти на возраст од 6 години и постари:

- за олеснување на назалните и окуларните симптоми при сезонски и целогодишен алергиски ринитис.
- за олеснување на симптомите на хронична идиопатска уртикарија.

4.2 Дозирање и начин на употреба

Дозирање

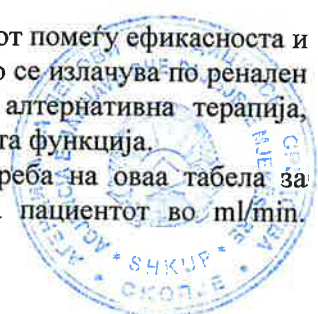
Возрасни и адолесценти над 12 години: 10 mg еднаш дневно (1 таблета).

Посебни популации

Постари лица

Податоците не укажуваат на тоа дека кај постари лица треба да се намали дозата доколку е нормална реналната функција.

Ренални нарушувања Не постојат податоци кои го документираат односот помеѓу ефикасноста и безбедноста кај пациенти со ренални нарушувања. Цетиризин претежно се излучува по ренален пат (погледнете во точка 5.2), доколку не може да се употреби алтернативна терапија, интервалот на дозирање мора да се прилагоди во согласност со реналната функција. Дозите треба да се прилагодуваат според следната табела. За употреба на оваа табела за дозирање, потребна е проценка на креатинин клиренсот (CL_{cr}) на пациентот во ml/min.



Вредноста за CL_{Cr} (ml/min) може да се процени со одредување на креатинин во серумот (mg/dl) со употреба на следната формула:

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

Прилагодувања на дозите кај возрастни пациенти со нарушена ренална функција:

Група	Креатинин клиренс (ml/min)	Дозирање и начин на употреба
Нормална ренална функција	≥90	10 mg еднаш дневно
Слабо 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
Ренална болест во крајна фаза – пациенти на дијализа	<15 има потреба од дијализа	Контраиндицирано

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

Деца од 6 до 12 годишна возраст: 5 mg два пати дневно (пола таблета два пати дневно).
Адолесценти над 12 годишна возраст: 10 mg еднаш дневно (1 таблета)

Кај педијатриски пациенти кои имаат ренално нарушување, дозата треба да се прилагоди на индивидуална основа земајќи го во предвид реналниот клиренс на пациентот и неговата телесна тежина.

Начин на администрација

Таблетата голтнете јасо чаша течност.

4.3 Контраиндикации

Хиперсензитивност на некоја од супстанциите на лекот, 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 сигнификантни интеракции со алкохол (за ниво на алкохол во крвта од 0,5 g/l). Сепак, се препорачува претпазливост при истовремено земање на алкохол.

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



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

Одговорот на тестовите за алергија на кожата е инхибиран од антихистаминиците и потребен е период на прекин од 3 дена пред да се направат тестовите за алергија.

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

Педијатриска популација

Употребата на филм-обложени таблети како форма на дозирање не се препорачува кај деца помали од 6 години затоа што оваа форма не дозволува соодветно прилагодување на дозирањето.

Летизенот содржи лактоза. Пациентите со ретки наследни болести на нетолеранција 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, фармакодинамскиот и профилот на толеранција на цетиризин, не се очекуваат интеракции со овој антихистаминик. Всушност, за време на студиите за испитување на лек-лек интеракции не беа забележани ниту фармакокинетски, ниту значајни фармакодинамски интеракции, особено со псеудоефедрин или теофилин (400 mg/дневно).

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

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

4.6 Употреба за време на бременост и лактација

Бременост

Проспективните собрани податоци за исходот на бременоста при употребата на цетиризин, не сугерира за потенцијална токсичност за мајката или токсичност за фетусот/ембрионот над нормалните стапки.

Студиите на животни не укажаа на постоење на директни или индиректни штетни дејства во однос на бременоста, ембрионалниот/феталниот развој, породувањето или постнаталниот развој. Потребна е претпазливост при препорачувањето 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.

Цетиризинот се излачува во мајчиното млеко во концентрации кои се 25% до 90% од оние измерени во плазмата, во зависност од времето на земање на примерокот по администрацијата. Затоа, потребна е претпазливост при препорачувањето на цетиризинот кај жени во период на лактација.



Плодност

Достапни се ограничени податоци во однос на плодноста кај луѓето, но не е утврдена загриженост за безбедноста.

Податоците од испитувања кај животни не покажаа загриженост за безбедноста при репродукцијата кај луѓето.

4.7 Влијание врз способноста за возење или за ракување со машини

На објективно одредената способност за возење, времето потребно за заспивање и способноста за ракување со машини, не се покажаа некои клинички релевантни ефекти од употребата на препорачаната доза од 10 mg.

Сепак, пациенти кои доживеале 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 цетиризинот во препорачаните дози има малку несакани дејства врз ЦНС, вклучувајќи поспаност, замор, зашеметеност 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 покачено ниво на билирубин. Во најголемиот број на случаи, оваа состојба исчезнува по прекин на терапијата со цетиризин дихидрохлорид.

▪ Листа на несакани дејства

Двојно-слепите контролирани клинички испитувања кои го споредуваа цетиризин со плацебо или други антихистаминици во препорачаните дози (10 mg дневно за цетиризин) 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 плацебо контролираните испитувања со стапки од 1,0% или повисоки:

Несакани дејства (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		
- болка во стомакот	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 статистички почесто отколку со плацебо, во најголем дел од случаите поспаноста беше слаба до умерена. Како што беше демонстрирано при други студии, објективните тестови покажаа дека лекот во препорачаните дози нема влијание 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 фармакоклинички 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 нарушувања		
- ринитис	1,4%	1,1%
Општи нарушувања		
- замор	1,0%	0,3%

Пост-маркетиншко искуство

Дополнително на несаканите дејства кои се наведени погоре и кои беа забележани при клиничките студии, 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 идеации, кошмари

Нарушувања на нервниот систем

Помалку чести: парестезија.

Ретки: конвулзии.

Многу ретки: нарушено сетило за вкус, дискинезија, дистонија, синкопа, тремор.



Непознати: амнезија, нарушено памтење.

Нарушувања на очите

Многу ретки: нарушена способност за акомодација, заматен вид, окулографија.

Нарушувања на ушите и лавиринтот:

Непознати: вртоглавица

Кардијални нарушувања

Ретки: тахикардија.

Гастроинтестинални нарушувања

Помалку чести: дијареа.

Хепатобилијарни нарушувања

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

Непознати: хепатитис

Нарушувања на кожата и поткожното ткиво

Помалку чести: пруритус, исип.

Ретки: уртикарија.

Многу ретки: ангионевротски едем, кожна реакција по администрација на лекот.

Непознати: акутна генерализирана егзантематозна пустулоза

Нарушувања на мускулоскелетниот систем и нарушувања на сврзното ткиво

Непознати: артралгија, миалгија

Ренални и уринарни нарушувања

Многу ретки: дисурија, енуреза

Непознати: уринарна ретенција

Опити нарушувања и состојби на местото на администрација

Помалку чести: астенија, омалаксаност.

Ретки: едем.

Испитувања

Ретки: покачена телесна 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 страната на Агенцијата

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

4.9 Предозирање

Симптоми



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

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

Третман

Не постои специфичен антидот за цетиризин.

Доколку дојде до предозирање, се препорачува симптоматски и супортивен третман.

Непосредно по ингестијата, може да се спроведе и гастрична лаважа.

Цетиризин не се отстранува ефикасно со хемодијализа.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 Фармакодинамика

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

Механизам на дејство

Цетиризинот, е синтетски метаболит на хидроксизинот, и претставува силен и селективен антагонист на периферните H_1 -рецептори. *In vitro* студиите за врзување со рецепторите не покажаа мерлив афинитет за врзување со други рецептори освен со H_1 -рецепторите.

Фармакодинамиски дејства

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

Клиничка ефикасност и безбедност

Студиите кај здрави волонтери покажаа дека цетиризинот 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.

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

При 35-дневната студија кај деца на возраст од 5 до 12 години, не беше утврдена толеранција на антихистаминското дејство (супресија на реакциите на кожата кои се јавуваат како резултат на присуството на алерген) на цетиризин. Кога по повеќекратна администрација, терапијата со цетиризин ќе се прекине, на кожата повторно и се враќа нормалната реактивност на хистамин за 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 површината под кривата (AUC) е унимодална.

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

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

Дистрибуција

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

Биотрансформација

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

Елиминација

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

Приближно две третини од дозата се излачува непроменета во урината.

Линеарност/Нелинеарност

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

Посебни популации

Постари лица

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

Педијатриска популација

Полу-животот на цетиризин беше приближно 6 часа кај децата од 6 до 12 годишна возраст и 5 часа кај децата на возраст од 2 до 6 години. Кај бебињата и доенчињата на возраст од 6 до 24 месеци, се намалува до 3,1 часа.

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-кратно зголемување на полу-животот и 70% намалување на клиренсот 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 забележано 3-кратно зголемување на полу-животот и 70% намалување на клиренсот во споредба со здравите лица. Цетиризинот слабо се отстранува по пат на хемодијализа. Кај пациенти со умерени или тешки ренални нарушувања, потребно е прилагодување на дозирањето (погледнете во 4.2).

Хепатални нарушувања

Кај пациентите со хронични хепатални заболувања (хепатоцелуларна, холестатска и билијарна цирроза) 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, канцероген потенцијал, репродуктивна токсичност и развој.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на екципиенси

Јадро на таблетата:

лактоза монохидрат
пченкарен скроб
повидон
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 во оригиналното пакување на температура до 30°C.

6.5 Пакување

Блистер (Al/PVC фолија): 10 филм-обложени таблети (1 блистер со 10 таблети), во кутија.
Блистер (Al/PVC фолија): 20 филм-обложени таблети (2 блистери со 10 таблети), во кутија.

6.6 Упатство за употреба

Без посебни барања.

Секој неупотребен производ или материјал за фрлање треба да се отстрани во согласност со законската регулатива.

7. ПОДАТОЦИ ЗА НОСИТЕЛОТ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ



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

8. БРОЈ НА РЕШЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

10 x 10 mg: 15-3514/14

20 x 10 mg: 15-3515/14

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

Датум на првото решение: 27.07.2000

Датум на последната обнова: 06.10.2014

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

