

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
разрешение за употреба № 1-8072/29.09.03	
672/15-07.03	<i>Мич</i>

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Летизен-филмирани таблетки 10 mg.

Летизен-перорален разтвор 1mg/1ml

2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 филмирана таблетка съдържа 10mg cetirizine dihydrochloride.

5ml от пероралния разтвор (1 спринцовка за перорално приложение) съдържа 5 mg cetirizine dihydrochloride

(1ml от пероралния разтвор съдържа 1mg cetirizine dihydrochloride)

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки: кръгли, леко биконвексни, бели, с делителна черта от едната страна на таблетката.

Перорален разтвор: бистър, безцветен, с вкус на банан.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. ТЕРАПЕВТИЧНИ ИНДИКАЦИИ

Профилактика и лечение (облекчаване на симптомите) на сезонен и целогодишен алергичен ринит и/или риноконюнктивит, атопичен дерматит(невродермит), хронична уртикария.

4.2. ДОЗИРОВКА И НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

Дозировката се определя от нуждите и състоянието на пациента.

Препоръчваните дневна дози са представени в таблица 1.

таблица 1.

Възраст	Дозирание
Възрастни	1 таблетка(10мг)един път на ден или 2 спринцовки(10мл)перорален разтвор един път на ден
Деца над 12г.	1 таблетка(10мг)един път на ден или 2 спринцовки(10мл)перорален разтвор един път на ден
Деца от 6 до 12г.и над 30кг	½ табл.(5мг)два пъти дневно или 1 спринцовка(5мл)перорален разтвор два пъти дневно
Деца от 6 до 12г.и по-малко от 30кг.	½ табл.(5мг)един път дневно или 1 спринцовка(5мл)перорален разтвор един път дневно
Деца от 2 до 6 г.	1 спринцовка(5мл)перорален разтвор един път дневно или ½ спринцовка(2.5мл)перорален разтвор два пъти дневно



Препоръчваната дневна доза при пациенти с тежко нарушени бъбречни функции (креатининов клирънс 11-13ml/min), при пациенти на хемодиализа (креатининов клирънс по-малко от 7ml/min) и при пациенти с чернодробна недостатъчност, дозата е половин таблетка (5mg) или 1 спринцовка (5ml), перорален разтвор дневно.

В напреднала възраст Cetirizine се екскретира по-бавно в сравнение с млади лица, затова понякога се налага коригиране на дозата.

Пациентите трябва да вземат лекарството преди или след ядене. Те трябва да вземат таблетките с малко течност. Трябва да приемат лекарството редовно и по едно и също време на деня. Времето на приложение (сутрин и/или вечер) може да бъде избрано в зависимост от нуждите на пациента. Лекарството може да предизвика сънливост при някои пациенти, в такъв случай те трябва да бъдат съветвани, да приемат лекарството вечер. Ако пациента е забравил да вземе лекарството, или да го даде на дете, то той трябва да го вземе /или да го даде на детето колкото е възможно по-скоро. Ако обаче са минали само няколко часа до следващата доза, той може да вземе и/или да даде на детето само предписаната доза (без да я удвоява).

Продължителността на лечение се определя от лекар.

4.3. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Свръхчувствителност към cetirizine и другите съставки на лекарството, както и свръхчувствителност към hydroxyzine.

4.4. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ УПОТРЕБА.

Изисква се внимание и намаляване на дозата при пациенти с тежко нарушена бъбречна функция, при тези на хемодиализа и при нарушена чернодробна функция. При пациенти в напреднала възраст cetirizine се екскретира по-бавно в сравнение с по-млади пациенти, което налага понякога коригиране на дозата при някои възрастни пациенти.

Ефективността на cetirizine е доказана при деца над 1 годишна възраст с проведеното проучване ETAC (в продължение на 18 месеца).

Специални предупреждения относно помощните вещества

Във високи дози, глицерола може да предизвика главоболие и гастроинтестинални нарушения. 1ml от пероралния разтвор съдържа 450mg сорбитол. Ако пациента спазва дозовата схема, той приема 2.25 до 4.5 g сорбитол с всяка доза. Пероралният разтвор е неподходящ за пациенти с вродена фруктозна непоносимост. Може да причини гастроинтестинални нарушения.



Бензоената киселина умерено дразни кожата, очите и лигавиците. Може да повиши вероятността от жълтеница при новородените.

4.5. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИ ПРОДУКТИ И ДРУГИ ФОРМИ НА ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

При едновременно приложение на cetirizine и theophyllin (особено в дози, превишаващи 400mg) се наблюдава повишаване на серумните концентрации на cetirizine и относително предозиране поради намаляване на неговия клирънс.

Пациентите се съветват да не приемат алкохол и седативни лекарства по време на лечението, поради възможността да се наблюдава сънливост и намаляване на психомоторната дейност.

4.6. БРЕМЕННОСТ И КЪРМЕНЕ

Не е наблюдавано тератогенност на мишки, плъхове и зайци с cetirizine при перорални дози съответно 96 mg/kg, 135 mg/kg, 225 mg/kg дневно.

Безопасността на cetirizine по време на бременност не е проучена, въпреки че няма доказателства за вреден ефект върху плода, но не може да се изключи риска. Затова не трябва да се прилага през първото тримесечие на бременността. При по-късна бременност, може да бъде предписан само, ако е очевидно необходим (категория В).

Лекарството се екскретира в майчиното мляко, ето защо се препоръчва на кърмещите майки, да прекъснат кърменето по време на лечението.

4.7. ЕФЕКТ ВЪРХУ СПОСОБНОСТА ЗА ШОФИРАНЕ И УПРАВЛЕНИЕ НА МАШИНИ.

Тъй като лекарството може да предизвика сънливост при някои пациенти е необходимо да се упражни изключително внимание в началото на лечението, когато се кара кола, управляват машини или се ангажира със задачи, изискващи пълна бдителност.

4.8. НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ.

Пациентите понасят cetirizine добре. Най-чести съобщени нежелани реакции са: сънливост, умора, замаяност, сухота в устата и главоболие. По-редките нежелани реакции включват: слабост, гадене, повръщане, абдоминални болки, диария, констипация и повишен апетит.

Най-често нежеланите реакции, съобщени по време на лечението с cetirizine са леки или умерени. В плацебо-контролирани клинични проучвания, случаите на нежелани реакции от cetirizine (с изключение на сънливост) са подобни на тези наблюдавани от плацебо. Случаите на прекъсване на лечението с cetirizine поради нежелани реакции са подобни на тези с плацебо (2.9% и 2.4% съответно).

Случаите на сънливост по време на лечение с cetirizine са дозо-зависими, при препоръчаната еднократна доза от 10mg. Тази нежелана реакция се среща



до 16% от пациентите. При пациентите получаващи плацебо се среща в 6% до 12%. Сънливостта рядко се явява като необходимост за прекъсване на лечението с cetirizine. Лечението с cetirizine е прекъснато при 1% от пациентите, докато при третираните с плацебо при 0.6%. Препоръчва се лекарството да се приема вечер. Това се прилага при пациенти, които са сънливи след прием на cetirizine

Клиничните проучвания показват по-високата честота на умора и сухота в устата с cetirizine (5% до 6% от пациентите) в сравнение с плацебо.

Главоболието е също относително честа нежелана реакция, но мнозинството от автори считат, че това е обикновено нежелана реакция, която се среща също при пациенти приемащи плацебо.

Главоболие, замаяност, гадене и повръщане се срещат в малко повече от 2% от пациентите, приемащи cetirizine и се наблюдава с подобна честота при пациенти на плацебо.

Нежеланите реакции, съобщени при клинични изпитвания с честота по-малко от 2% са категоризирани по орган-система (причинната връзка с cetirizine не винаги е потвърдена)

Автономна нервна система: анорексия, ретенция на урината, зачервяване, саливация;

Централна и периферна нервна система: парестезия, обърканост, хиперкинезия, хипертония, мигрена, тремор, вертиго, крампи на краката; атаксия, дистония, нарушена координация, хиперестезия, хипоестезия, миелит, парализа, птоза, тикове, дефекти в зрителното поле.

Сърдечносъдови: palпитации, тахикардия, хипертензия, сърдечна недостатъчност.

Гастроинтестинални: повишен апетит, диспепсия, абдоминална болка, диария, flatуленция, констипация, повръщане, улцерозен стоматит, влошаване на зъбен кариес, стоматит, изbledняване на езика, оток на езика, гастрит, ректална хеморагия, хеморойди, мелена, нарушение в чернодробната функция.

Метаболитни: жажда, дехидратация, диабет.

Ретикулоендотелни: лимфаденопатия.

Мускулоскелетни: миалгия, артралгия, остеоартрит, артрит, мускулна слабост.

Невропсихиатрични: нервност, депресия, емоционална лабилност, намалена концентрация, тревожност, деперсонализация, нарушение в съня, абнормно мислене, възбуда, амнезия, намалено либидо, еуфория.

Дихателна система : епистаксис, кашлица, бронхоспазъм, диспнея, инфекциозни горните дихателни пътища, хипервентиляция, синусит, повишено отделяне на храчки, бронхит, пневмония.



Кожа: сърбеж, обрив, суха кожа, уртикария, акне, дерматит, еритематозен обрив, повишено потене, алоpecia, фурунгулоза, булозна ерупция, екзема, хиперкератоза, хипертрихоза, фотосенсибилизираща реакция, фотосенсибилизираща токсична реакция, макулопапулозен обрив, себорея, пурпура.

Сетивни органи: променен вкус, загуба на вкус, нарушение в обонянието, болка в ушите, шум в ушите, глухота, ототоксичност, слепота, загуба на акомодация, болка в очите, конюнктивит, ксерофтальмия, глаукома, хеморагия в очите.

Генитоуринарни и репродуктивни: полиурия, инфекции на уринарния тракт, цистит, дизурия, хематурия, дисменорея, болки в гърдите при жени, интерменструално кървене, левкорее, менорагия, вагинит.

Организма като цяло: повишение на телото, болки в гърба, общо неразположение, температура, астения, генерализиран оток, периферен оток, оток на лицето, горещи вълни, назален полип.

По време на лечение с cetirizine може да има транзиторно повишаване на активността на чернодробните трансаминази (при по-малко от 1.5% от болните).

След проследяване на лекарството на пазара, са наблюдавани следните редки, но потенциално тежки нежелани реакции: хемолитична анемия, тромбоцитопения, орофациална дизкинезия, тежка хипотензия, анафилаксия, хепатит, гломерулонефрит, холестаза и мъртвораждање.

Затова се препоръчва контрол на кръвната картина и чернодробните трансаминази, особено в случаи на жълтеница или кървене и/или контузии. Ако е необходимо лечението трябва да се прекъсне.

4.9. ПРЕДОЗИРАНЕ

Първите признаци на предозирание с cetirizine са безпокойство и раздразнителност, последвано от сънливост.

Интотоксикация: Основният симптом е сънливост. След поглъщане на много таблетки или перорален разтвор, се препоръчват следните мерки: стомашна промивка (ако лекарството е погълнато скоро), прилагане на активен въглен и лаксатив. Кардиоваскуларните и респираторни функции трябва да бъдат мониторирани.

Няма специфичен антидот; лечението е симптоматично. Хемодиализа или хемоперфузия незначително повишават отстраняването на cetirizine от тялото.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. ФАРМАКОДИНАМИКА

В съответствие с Анатомио-терапевтичната класификация-АТС, cetirizine се класифицира в групата на антихистамините за системно лечение R06AE01.



Cetirizine е метаболит на първа генерация антихистамин-hydroxyzine. Cetirizine селективно инхибира периферните H1-рецептори. Предотвратява различни физиологични и патофизиологични ефекти на хистамина като дилатацията и повишения пермеабилитет на капилярите (развитие на оток, уртикария, зачервяване) стимулиране на сензорните нервни окончания (сърбеж, болка) и контракция на гладката мускулатура на респираторните и гастроинтестиналните органи.

Независимо от антихистаминовите ефекти, cetirizine може да упражни също антиалергична активност. В късната фаза на алергичната реакция, инхибира освобождаването на хистамин и миграцията на еозинофили и така променя (отслабва) късния алергичен отговор. Намалява експресията на адхезионните молекули върху мембраните на еозинифили и епителни клетки и инхибира IgE-зависимото активиране на тромбоцити и освобождаване на цитотоксични медиатори.

Cetirizine притежава нисък афинитет за свързване със серотонинови, холинергични, адренергични $\alpha 1$ рецептори, H2 рецептори и рецептори (канали) за dihydropyridine или phenylalkylamine калциеви антагонисти.

5.2. ФАРМАКОКИНЕТИКА

Cetirizine бързо се абсорбира от стомашно-чревния тракт, като абсорбцията е 70%. Достига максималната плазмена концентрация един час след приема, като равновесната плазмена концентрация се постига на 3 ден от приложението. След продължително приложение не се натрупва в тялото. Храната няма ефект върху степента на абсорбция, но може да я забави. Действието на продукта се явява не по-рано от 20 минути след приложение, cetirizine достига максималния антихистаминов ефект след 1 час и продължителността на този ефект е по-дълъг от този на другите антихистамини.

Обемът на разпределение на cetirizine е много малък в сравнение с други антихистамини и е приблизително 0.7 l/kg. Около 93% от cetirizine се свързва интензивно в плазмата с албумините.

В сравнение с другите антихистамини, които се метаболизират в черния дроб чрез чернодробните цитохроми, само малка част от cetirizine се метаболизира чрез процеса на окислително O-деалкилиране. Cetirizine има два химично неидентифицирани метаболита.

Непромененото лекарство се елиминира чрез урината, а метаболитите чрез фекалите. Cetirizine се екскретира в малки количества в майчиното мляко.

При деца cetirizine достига по-високи плазмени концентрации и се елиминира по-бързо (тоталния клирънс е по-голям с около 33%, биологичния полуживот е по-къс с около 33%).

При пациенти в напреднала възраст cetirizine се елиминира по-бавно в сравнение с млади лица, защото е намален тоталния клирънс на cetirizine, което се определя от функцията на бъбреците. При пациенти с леко (креатининов клирънс 42-77 ml/min) и умерено (креатининов клирънс 15-42 ml/min)



нарушение в бъбречната функция, времето на полуелиминиране е повишено респективно на 19 или 21 часа. Времето за достигане на максимална плазмена концентрация е също по-дълго при пациенти с умерена бъбречна недостатъчност; при клинични проучвания то е било 2.2 часа. Необходимо е коригиране на дозата при пациенти с умерено или тежко увреждане на бъбречната функция.

При пациенти на хемодиализа, хемодиализиращия *setirizine* клирънс е по-малък от 7 ml/min, което е около 33% от тоталния клирънс при пациенти с нормална бъбречна функция. Само 9.4% от дозата се отстранява от тялото с хемодиализа. Следователно, ако пациента на хемодиализа се лекува с *setirizine*, дозата трябва да бъде коригирана.

Въпреки, че малки количества от *setirizine* се метаболизират в черния дроб промяна на фармакокинетиката и съществено удължен ефект (до 72ч. след единична доза) се наблюдава при пациенти с първична билиарна цироза, което показва, че е необходимо също коригиране на дозата при пациенти с нарушение в чернодробната функция.

Съществените данни от фармакокинетиката на *setirizine* след единична доза от 5mg (деца) и 10mg (възрастни) при здрави доброволци (възрастни, деца и пациенти в напреднала възраст средно на 77 години) и при пациенти с бъбречна или чернодробна недостатъчност са показани на следната таблица:

ЛИЦА	C _{max} (µg/l)	AUC	Полу-живот	Тотален клирънс
Деца под 4 год.	390	12.034 ng/ml/h	4.9 часа	1.48 ml/min/kg
Деца	427	6.37 mg/l/h	6.2 часа	0.07 l/h/kg
Млади пациенти	341	2.87 mg/l/h	7 до 10 часа	0.05 l/h/kg
Напреднала възраст	460	5.6 mg/l/h	11.8 часа	1.68 l/h/kg
Бъбречна недостатъчност	—	—	19-21 часа	—
Чернодробна недостатъчност	498	6.44 mg/l/h	14 часа	0.03 l/h/kg

5.3. ПРЕДКЛИНИЧНИ ДАННИ ЗА БЕЗОПАСНОСТ

Не е установено повлияване на фертилитета при общите проучвания за репродукция и проучвания върху плъхове и зайци третирани с 500 пъти до-



висока доза от терапевтичната и при мишки получаващи 64 mg cetirizine за mg/kg

Наблюдавано е намаляване на теглото в потомството на кърмещи мишки.

При кучета е наблюдавано, че около 3% от дозата приета от майката е установена в кърмата.

Няма доказателства за канцерогенност при плъхове, получаващи с храната доза от 16 mg/kg на ден в продължение на 2 години. Не са известни резултати от клинични проучвания при продължително приложение на cetirizine.

Cetirizine не е показал мутагенност при теста на Ames. На човешки лимфоцити, лимфома на мишки и in vivo микронуклеарен тест на плъхове, cetirizine не е показал данни за канцерогенност.

Няма данни за проучвания за субхронична токсичност или стойност на LD50.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ СВОЙСТВА

6.1. Помощни съставки

Филмирани таблетки:

-сърцевина: lactose monohydrate, maize starch, povidone, magnesium stearate,

-филмово покритие: titanium dioxide(E171), makrogol 3000, glycerol triacetate, hydroxypropyl methylcellulose.

-перорален разтвор: 70% sorbitol (non-crystallizing), glycerol, sodium benzoate, sodium cyclamate, sodium citrate dihydrate, citric acid monohydrate, banana flavour, purified water.

6.2. НЕСЪВМЕСТИМОСТИ

Не са познати

6.3. СРОК НА ГОДНОСТ

Филмирани таблетки: 2 години

Перорален разтвор: 2 години

6.4. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява при температура под 30 °C

Да се съхранява на места недостъпни за деца.

6.5. Характер и съдържание на опаковката

Блистер(Al/PVCфолио): 20 филмирани таблетки от 10mg.

Бутилка, спринцовка за перорално приложение, пластмасова запушалка 20ml.
перорален разтвор-1mg/ml



6.6.ИНСТРУКЦИЯ ЗА УПОТРЕБА

Измервайте пероралния разтвор със спринцовка за орално приложение

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

KRKA,d.d.,Novo mesto, Slovenia

8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР

9. ДАТА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

10. ДАТА НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЯ НА ТЕКСТА.

5.10.2001г.

