

1. НАИМЕНОВАНИЕ НА ПРОДУКТА

LETIZEN®

2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Една филм-таблетка съдържа 10 mg цетиризин дихлорид (cetirizine dichloride)

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филм-таблетки

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Лечение (облекчение на симптомите) на сезонен и целогодишен алергичен ринит, хронична уртикария, алергичен конюнктивит, уртикария или атопичен дерматит, алергична кашлица при деца, подложени на въздействието на полени, астма, предизвикана от полени (симптомите отслабват при едновременно приложение с антиастматични средства) лекарствена алергия, хранителна алергия.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировката винаги съответства на състоянието на пациента и потребностите му. Препоръчваните дози са, както следва:

Възраст	Дозировка
Възрастни лица	1 таблетка дневно
Деца от 12-годишна възраст нагоре	1 таблетка дневно
Деца от 6 до 12 години и с телесно тегло над 30 kg	По половин таблетка два пъти на ден
Деца от 6 до 12 години и с телесно тегло под 30 kg	По половин таблетка на ден

При пациенти с умерено нарушена бъбречна функция (клирънс на креатинина 11-13 ml/min), пациенти на хемодиализа (клирънс на креатинина под 7 ml/min) и с увредена чернодробна функция се препоръчва по половин таблетка дневно. Цетиризинът се екскретира по-бавно при възрастни, отколкото при млади хора, поради което е необходимо дозировката при някои възрастни хора да се коригира.

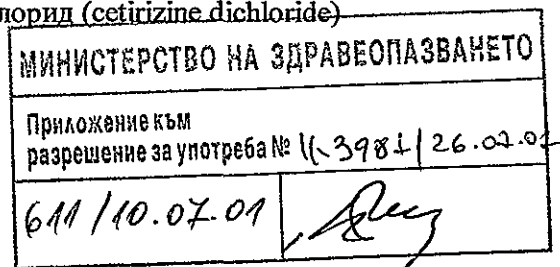
Пациентите могат да приемат медикамента преди или след хранене с течност. Лекарството трябва да се приема редовно и по едно и също време на деня. Времето на приемането му (сутрин и/или вечер) отговаря на нуждите на пациента. Лекарството може да предизвика сънливост при някои пациенти, на които се препоръчва да го приемат вечер.

Ако болният е пропуснал да вземе лекарството, трябва го направи възможно най-бързо. Но ако остават само няколко часа до следващия прием, то тогава се пропуска една доза.

Продължителността на лечението се определя според индивидуалните нужди на пациента.

4.3. Противопоказания

Свръхчувствителност към цетиризина и другите съставки на лекарството и свръхчувствителност към хидроксизина.



4. 4. Предпазни мерки и предупреждения

Повишено внимание и намалена дозировка се изискват при пациенти с умерено нарушена бъбречна функция, на хемодиализа и с нарушена чернодробна функция.

Цетиризинът се екскретира по-бавно при възрастни, отколкото при млади хора, поради което е необходимо дозировката при някои възрастни да се коригира.

Таблетките не трябва да се дават на деца под 6-годишна възраст.

Не е доказана ефикасността и безопасността на цетиризина при деца под 2-годишна възраст.

4.4.Взаимодействия

По време на едновременно приемане на цетиризин и теофилин (особено на дози над 400 mg) може да се наблюдава повишение на серумната концентрация и относително свръхдозирание на цетиризина, което се дължи на намаления му клирънс.

Едновременната употреба на цетиризин с алкохол и депресанти на ЦНС трябва да се избягва поради евентуално допълнително отслабване на вниманието и нарушаване на функциите на ЦНС.

Други взаимодействия: с циметидин, азитромицин, еритромицин, кетоконазол

4.5.Бременност и кърмене

Цетиризинът не е тератогенен при мишки, плъхове и зайци в перорални дози съответно от 96 mg/kg/дневно, 135 mg/kg/дневно и 225 mg/kg/дневно.

Няма правилно проведени и контролирани изследвания при бременни жени.

Макар че няма доказателства за вредното му въздействие върху плода, рискът не е изключен. Лекарството не трябва да се предписва през първото тримесечие на бременността. В по-късните месеци трябва да се предписва само по необходимост. Бременност категория Б.

Цетиризинът се екскретира през майчиното мляко и не се препоръчва при кърмачки.

4.7 Влияние върху способността за шофиране и работа на машини

Тъй като при някои пациенти лекарството може да предизвика сънливост, в началото на лечението трябва да се прояви предпазливост при шофиране, работа на машини или други дейности, изискващи пълно внимание.

Ефектът на лекарството върху психомоторната дейност може да се усили при едновременна употреба на алкохол и потискащи функцията на ЦНС средства.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Проведени са клинични изпитания с цетиризин при повече от 10 000 пациенти със сезонен и целогодишен ринит и уртикария. При изследванията в Европа цетиризин е прилаган в дози от 10 mg на ден, а в САЩ – в дози от 5, 10 и 20 mg на ден. Извършени са също клинични изпитания при деца от 2 до 16-годишна възраст. С малки групи пациенти е тестван, но все още не е доказан ефектът от приложението на медикамента по други показания – астма, атопичен дерматит, физична уртикария и ухапване от комари. Повечето от изпитанията са добре проконтролирани (двойни слепи, плацебо-контролирани и кръстосани). При тях ефикасността на цетиризина е сравнявана с други антихистаминни препарати, по-голяма част от които от второ поколение – астемизол, терфенадин, лоратадин.



Пациентите понасят добре цетиризина. Обикновено са се проявявали следните нежелани реакции – сънливост, умора, замаяност, суха уста и главоболие. Порядко са докладвани явления като слабост, гадене, повръщане, коремни болки, диария, запек и повишен апетит. Повечето нежелани реакции по време на лечение с цетиризин са били в лека или умерена форма. При плацебо-контролираните клинични опити честотата на страничните явления от цетиризина (с изключение на сънливостта) е била сходна с тази при плацебо-групата. В групата, лекувана с цетиризин, поради страничните явления терапията е прекратена в 2.9%, а в контролната група – в 2.4%.

Честотата на проявление на сънливост при лечение с цетиризин е зависела от дозата. При препоръчаните 10 mg дневно сънливост е наблюдавана при 14-16% от пациентите. В плацебо-групата сънливост е наблюдавана при 6-12% от пациентите. Рядко се е налагало терапията с цетиризин да се прекрати поради сънливост. Тя е била спряна при 1% от пациентите, лекувани с цетиризин, и при 0.6% - в плацебо-групата. Някои препоръчват продуктът да се приема вечер, особено от пациенти със сънливост.

При клиничните изпитания е наблюдавана голяма честота на умората и на сухата уста – при 5-6% от лекуваните с цетиризин.

Главоболието е също честа нежелана реакция. Повечето автори го считат за обикновена реакция, която се проявява и при пациенти, получаващи плацебо. Главоболие, замаяност, гадене и повръщане са наблюдавани при повече от 2% от пациентите на лечение с цетиризин – резултат, сходен и при получаващите плацебо.

Докладваните нежелани реакции от клиничните изпитания, проявени при по-малко от 2% от пациентите, са подредени по системи, като не е потвърдена причинно-следствената им връзка с цетиризина:

- Вегетативна нервна система: анорексия, задръжка на урината, зачервяване, саливация;
- Централна и периферна нервна система: парестезия, объркване, хиперкинезия, хипертония, мигрена, тремор, световъртеж, мускулни крампи на краката, атаксия, дисфония, нарушена координация, хиперестезия, хипоестезия, миелит, парализа, штоза, нервност, нарушение на зрителното поле
- Сърдечно-съдова система: палпитации, тахикардия, хипертензия, сърдечна недостатъчност
- Стомашно-чревна система: повишен апетит, диспепсия, коремни болки, диария, метеоризъм, констипация, повръщане, улцеративен стоматит, зъбен кариес, стоматит, обезцветяване на езика, едем на езика, гастрит, ректален кръвоизлив, хемороиди, мелена, нарушена чернодробна функция
- Метаболизъм: жажда, дехидратация, диабет
- Ретикуло-ендотелна система: лимфаденопатия
- Мускулно-скелетна система: миалгия, артралгия, остеоартрит, артрит, мускулна слабост
- Нервно-психична: нервност, депресия, емоционална неустойчивост, нарушена концентрация, тревожност, деперсонализация, паронирия, нарушение в мисленето, ажитация, амнезия, намалено либидо, еуфория
- Дихателна система: епистаксис, ринит, бронхоспазм, диспнея, инфекция на горните дихателни пътища, хипервентилация, синусит, хракхоотделяне, бронхит, пневмония



- Кожа: пруритус, обрив, суха кожа, уртикария, акне, дерматит, еритематозен обрив, повишено потоотделяне, алоpecia, ангиоедем, фурункулосис, булозен обрив, екзема, хиперкератозис, хипертрихозис, токсична реакция на фоточувствителност, макулопапулозен обрив, себорея, пурпура
- Сетива: извращение на вкуса, загуба на вкуса, болки в ушите, шум в ушите, загуба на слуха, ототоксичност, загуба на зрението, загуба на акомодацията, болки в очите, конюнктивит, ксерофталмия, глаукома, очен кръвоизлив
- Пикочо-полова система: полиурия, инфекция на пикочните пътища, цистит, дизурия, хематурия, дисменорея, болки в млечната жлеза при жените, кръвене между менструациите, левкорей, менорагия, вагинит
- Тяло: увеличаване на телото, болки в гърба, неразположение, висока температура, генерализиран едем, перiorбитален едем, ригор, едем на долните крайници, едем на лицето, горещи вълни, полипи в носа

По време на лечението с цетиризин може да се наблюдава преходно повишаване на чернодробните трансаминази (при по-малко от 1.5%).

От търговските разпространители са докладвани следните рядко проявени, но тежки нежелани реакции: хемолитична анемия, тромбоцитопения, орофациална дискинезия, тежка хипотензия, анафилаксия, хепатит, гломерулонефрит, холестаза, мъртво раждане.

Препоръчва се контрол на кръвната картина и на чернодробните трансаминази особено при жълтеница или хематоми и/или кръвоизливи. При необходимост лечението трябва да се прекрати.

4.9. Свърхдозироване

Първите признаци на предозироване на цетиризина са нервност и раздразняемост, последвани от сънливост.

Интотоксикация: Обикновено симптомът е сънливост. При поглъщане на голям брой таблетки се препоръчват следните мерки: стомашен лаваж (ако таблетките са погълнати наскоро), предписване на активен въглен и лаксатив. Трябва да се проследи сърдечно-съдовата и дихателната дейност.

Няма специфичен антидот, лечението е симптоматично или поддържащо.

Хемодиализата и хемоперфузията не спомагат съществено за елиминирането на цетиризина от тялото.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамика

Според Anatomical Therapeutic Chemical Classification – ATC, цетиризинът е включен в групата на антихистамините за системно лечение (R06AE07).

Цетиризинът е метаболит от първо поколение антихистамини, хидроксизин.

Цетиризинът селективно инхибира периферните H_1 -рецептори. Той възпрепятства различни физиологични и патофизиологични действия на хистамина, като дилатацията и повишения пермеабилитет на капилярите (едем, уртикария, зачервяване), стимулацията на сетивните нервни окончания (пруритус, болка) и контрахирането на гладката мускулатура на дихателните и стомашно-чревните органи.

Независимо от неговия антихистаминен ефект цетиризинът има и противоалергично действие. В късната фаза на алергичната реакция той потиска отделянето на хистамина и миграцията на еозинофилите. Освен това той намалява експресията на адхезираните върху мембраната на еозинофилите.



епителните клетки молекули и инхибира IgE-зависимото отделяне на тромбоцити и цитотоксични медиатори.

Цетиризинът има слаб афинитет за свързване със серотониновите, холинергичните, допаминергичните, адренергичните α_1 -рецептори, H_2 -рецепторите и с рецепторите на дихидропиридин- или фенилалкиламин-калциевите антагонисти.

5.2 Фармакокинетика

70% от цетиризина се абсорбира бързо в стомашно-чревния тракт. Максимални плазмени концентрации се достигат един час след приемането му, а постоянни концентрации - след 3-дневен прием. Не се акумулира в тялото след продължително приемане. Храната не влияе върху степента на абсорбирането на цетиризина, но може да го забави. Започва да действа 20 мин. след приемането му, но върхов антихистаминен ефект се постига след 1 час и действа по-продължително от повечето антихистаминни средства. Обемът на разпределението му е малък в сравнение с другите антихистамини – до 0.65 l/kg. Около 93% от цетиризина в плазмата се свързва изключително с албумините.

В сравнение с повечето антихистамини, които се метаболизират в черния дроб от чернодробния цитохром, само малка част от цетиризина се метаболизира в процеса на окисляването. Цетиризинът притежава два все още неустановени метаболита.

Лекарството се елиминира непроменено през урината, а метаболитите му – през фекалиите. Цетиризинът се екскретира в малки количества през майчиното мляко.

При деца цетиризинът достига по-високи плазмени концентрации и се елиминира по-бързо, но в клиничната практика този факт не влияе върху честотата на приемането му.

При възрастни цетиризинът се елиминира по-бавно поради намаления му клирънс, който зависи от бъбречната функция.

При пациенти с леко (креатининов клирънс 42-77 ml/min) или умерено (креатининов клирънс 11-13 ml/min) увредена бъбречна функция биологичното време на полуелиминирането му достига съответно до 19 и 21 часа. Времето за върхови плазмени концентрации също е по-дълго при пациенти с умерена бъбречна недостатъчност; при клинични опити то е било 2.2 часа. Поради това е необходимо коригиране на дозите при пациенти с умерена и тежка форма на бъбречна недостатъчност.

При пациенти на хемодиализа клирънсът на цетиризина е бил под 7 ml/min, което представлява около 33% от клирънса при пациенти с нормална бъбречна функция. Само 9.4% от дозата се елиминира от тялото при хемодиализа. Следователно е необходимо да се коригира дозировката при пациенти на хемодиализа.

Въпреки че малки количества от цетиризина се метаболизират в черния дроб, нарушената фармакокинетика и значително удълженият ефект на лекарството (до 72 часа след еднократен прием) при пациенти с първична билиарна цироза и чернодробна дисфункция показват, че при тях е необходимо коригиране на дозировката.

Статистически значими данни за фармакокинетиката на цетиризина при здрави доброволци (възрастни, деца от 5-12 години и стари хора на средна възраст 77 години) са показани на таблицата по-долу:



Таблица 2. Фармакокинетика на цетиризина след еднократна доза от 10 mg

Пациенти	Стах (µg/l)	AUC (mg/l/h)	Полуживот (h)	Клирънс (l/h/kg)
Млади пациенти	257 до 341	2.87	7 до 10	0.04 до 0.05
Деца	978	6.37	6.6 до 7.1	0.06 до 0.07
Стари хора	460	5.6	11.8	1.68
С бъбречна недостатъчност	-	-	19 до 21	-
С чернодробна недостатъчност	498	6.44	14	0.03

5.3. Предклинични данни за безопасност

Стойностите на LD₅₀ след перорален прием на цетиризин са били 365-588 mg/kg при плъхове, 809-1131 mg/kg при мишки и над 320 mg/kg при кучета.

Стойностите на LD₅₀ след интраперитонеален прием са били 71-101 mg/kg при плъхове и 138-177 mg/kg при мишки.

Не е наблюдавано увреждане на плодовитостта при изследване на плодовитостта и на репродуктивната способност на плъхове и зайци, третирани с дози до 500 пъти надвишаващи максималната доза за човека, нито на мишки, третирани с 64 mg/kg перорално. Понижено наддаване на тегло е наблюдавано при поколенията на женски мишки, получавали 40 пъти по-висока от човешката доза. Около 3% от получената доза е открита в млякото на женското куче.

Цетиризинът не е тератогенен при мишки, плъхове и зайци, третирани перорално с дози, достигащи съответно до 96, 135 и 225 mg/kg дневно. Няма добре проведени и контролирани изследвания при бременни жени. Тъй като изследванията при животни невинаги са показателни за отговора при човека, цетиризинът при бременни жени трябва да се прилага само при очевидна необходимост.

Няма данни за канцерогенност при 2-годишно изследване на плъхове, получавали до 20 mg/kg дневно. Повишена честота на доброкачествени чернодробни тумори е намерена по време на 2-годишно изследване на канцерогенността при мишки от мъжки пол, получавали дози от 16 mg/kg дневно. Клиничната значимост на резултатите от това дълготрайно изследване не е известна. Цетиризинът не е причинил генна мутация при Ames-тест; не е бил класиран при изпитване върху човешки лимфоцити, лимфома при мишки и *in vivo* микроизотопен тест при плъхове.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**6.1. Списък на помощните съставки**

Лактоза, царевично нишесте, повидон, магнезиев стеарат, хидроксипропил-метилцелулоза, титаниев диоксид, макрогол, глицерол триацетат.

6.2. Несъвместимости

-

6.3. Срок на годност

2 години

6.4. Специални предпазни мерки за съхранение

Да не се съхранява при температура над 30°C.



Да се пази извън обсега на деца.

6.5.Естество и съдържание на опаковката

Блистери (Al/PVC фолио): 10 филм-таблетки по 10 mg
20 филм-таблетки по 10 mg

6.6.Указания за употреба и работа с пренарата

-

**7. ИМЕ И АДРЕС НА ПРОИЗВОДИТЕЛЯ И ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА
РАЗРЕШИТЕЛНОТО ЗА УПОТРЕБА**

KRKA, d.d., Novo Mesto, Slovenia

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА ПУСКАНЕ НА ПАЗАРА

**9. ДАТА НА ПЪРВАТА РЕГИСТРАЦИЯ/ПОДНОВЯВАНЕ НА
РЕГИСТРАЦИЯТА**

10. ДАТА НА ОДОБРЕНИЕ ИЛИ НА ЧАСТИЧНА РЕДАКЦИЯ НА КХП
13 октомври 1999

