

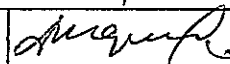
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ZYRTEC® oral drops solution

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

Приложение към
разрешение за употреба № 69 25/27.02.03г.

633/19.02.03



1.Търговско име на лекарствения продукт

ZYRTEC®
/ЗИРТЕК/

2.Количествен и качествен състав

1 ml съдържа 10 mg cetirizine dihydrochloride.

3.Лекарствена форма

Перорални капки, разтвор – бистра и безцветна течност със сладникав вкус и остър мирис.

4.Клинични данни

4.1 Показания

При възрастни, деца и кърмачета на 1 година и нагоре:

- цетиризин е показан за облекчаване на назалните симптоми на сезонен и целогодишен алергичен ринит като ринорея, назален пруритус, кихане, както и неназални симптоми изразени с конюнктивит.
- цетиризин е показан също и при различни видове пруритус и уртикария от алергичен произход, включително и хронична идиопатична уртикария.

4.2. Дозировка и начин на употреба

Малки деца и кърмачета на 1 до 2 години: 2,5 mg два пъти дневно (приема се като 5 капки два пъти дневно)

Деца от 2 до 6 години: 2,5 mg два пъти дневно или 5 mg веднъж дневно.

Възрастни и деца над 6 години: 10 mg дневно. При възрастни 10 mg веднъж дневно, при деца може да се приемат 5 mg два пъти дневно или 10 mg един път на ден. Може да бъде назначена лечебна доза от 5 mg веднъж дневно, ако това води до задоволителен контрол на симптомите.

Капките трябва да се разтворят в малко течност преди употреба.

Пациенти в напреднала възраст: За сега няма данни, които да налагат намаляване на дозата при пациенти в напреднала възраст при условие, че бъбречната функция е нормална.

Пациенти с умерено до тежко бъбречно увреждане: Дозировката трябва да се индивидуализира в зависимост от бъбречната функция. Използвайте приложената по-долу таблица за корекция на дозата. За прилагане на тази таблица е необходимо да се определи креатининовия клирънс на пациента, изразен в ml/min (CLcr). CLcr в ml/min може да се определи от серумния креатинин (mg/dl) с помощта на следната формула:

$$CLcr = \frac{[140 - \text{възрастта (години)}] \times \text{теглото (kg)}}{72 \times \text{серумен креатинин (mg/dl)}} \quad (\times 0.85 \text{ при жените})$$



Група	Креатининов клирънс (ml/min)	Доза и честота на прилагане
Нормална	≥ 80	10 mg веднъж дневно
Лека	50-79	10 mg веднъж дневно
Умерена	30-49	5 mg веднъж дневно
Тежка	< 30	5 mg веднъж на 2 дни
Пациенти в краен стадийна диализа	< 10	противопоказно

При деца с нарушена бъбречна функция, дозата трябва да се индивидуализира, в зависимост от бъбречния клирънс и теглото на пациента.

Пациенти с чернодробно увреждане: не се налага промяна на дозата при пациенти, само с бъбречно нарушение.

Пациенти с чернодробно и бъбречно увреждане: препоръчва се промяна на дозата (виж Пациенти с бъбречно увреждане, по-горе).

4.3. Противопоказания

Свръхчувствителност към някоя от съставките на продукта или към хидроксизин.
Пациенти с тежко бъбречно увреждане и креатининов клирънс под 10ml/min.

4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

В терапевтични дози не са били наблюдавани клинично значими взаимодействия с алкохол (при концентрация на алкохол в кръвта 0.5 g/L). Въпреки това се препоръчва повишено внимание при едновременно приемане на алкохол.

4.5. Лекарствени и други взаимодействия

До сега не са известни взаимодействия с други лекарства.

Проведени са фармакокинетични проучвания за взаимодействие на цетиризин с псевдоефедрин, циметидин, кетоназол, еритромицин, и азитромицин. Не са били наблюдавани фармакокинетични взаимодействия. В проучване с многократни дози теофилин (дозировка 400 mg на ден) и цетиризин е било наблюдавано слабо намаление (16%) на неговия клирънс.

Проучвания на цетиризин и симетидин, глипизид, диазепам и псевдоефедрин не са показали нежелани фармакодинамични лекарствени взаимодействия.

Изследванията на цетиризин и азитромицин, еритромицин, кетоназол, теофилин и псевдоефедрин не дават доказателства за нежелани клинични взаимодействия. Специално едновременното приемане на цетиризин и макролиди или кетоназол никога не е довело до клинично значими промени в ЕКГ.

Степента на абсорбция на цетиризин не се намалява от храната, въпреки че скоростта е понижена.

4.6. Бременност и кърмене

При проучвания с животни не са докладвани нежелани ефекти. Няма опит (или той е много малък) за прилагането на цетиризин по време на бременност. Както за всички други лекарства, употребата на цетиризин при бременност трябва да се избягва. Не се очаква вреден ефект, ако медикамента е приет по невнимание по време на бременност, но лечението трябва да се спре незабавно. Цетиризин е противопоказан и при кърмачки, тъй като се екскретира в млякото.



4.7.Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Новата генерация антихистамини, към които принадлежи и цетиризин, се свързват с по-ниска честота на сомнолентност в сравнение с по-старите генерации. Обективни изследвания на психомоторната функция и способността за шофиране не са показали клинично значими ефекти при препоръчаната доза от 10 mg дневно.

Пациентите, възнамеряващи да шофират, извършващи потенциално опасни дейности или работещи с машини, не трябва да превишават препоръчаната доза и да имат предвид приема на лекарството при извършване на тези действия. При тези пациенти едновременната употреба на алкохол или други депресанти на ЦНС, може да причини допълнително понижаване на вниманието и да наруши изпълнението на въпросните дейности.

4.8.Нежелани лекарствени реакции

За разлика от по-старите H1-рецепторни антагонисти, цетиризин прониква по-слабо в централната нервна система и води до значително по-слаба седация. Клиничните проучвания показват, че в препоръчаната доза, цетиризин причинява малко нежелани лекарствени реакции върху ЦНС, включващи сомнолентност, умора, замаяност и главоболие. В някои случаи е наблюдавано парадоксално стимулиране на ЦНС.

Въпреки, че цетиризин е селективен антагонист на периферните H1 – рецептори и е относително без антихолинергична активност, са съобщени отделни случаи на микционни затруднения, нарушения в очната акомодация и сухота в устата.

Докладвани са отделни случаи на нарушена чернодробно функция с повишени стойности на чернодробните ензими, придружено с увеличен билирубин. В повечето случаи тези промени се нормализират след прекратяване приема на лекарството.

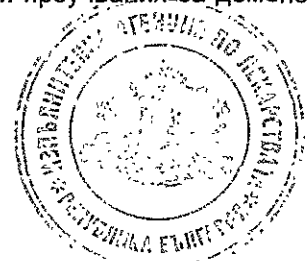
а) Клинични проучвания

Двойно-слепи, контролирани и сравнителни клинични или фармакологични проучвания, включващи повече от 3200 пациенти с цетиризин при препоръчвана дозировка от 10 mg дневно са предоставили данните за безопасност.

От така събраните данни са били докладвани следните нежелани лекарствени реакции при прилагането на 10 mg цетиризин при плацебо-контролирани проучвания в порядък от 1.0% или повече:

Нежелани лекарствени реакции	Cetirizine 10 mg (n=3260)	Placebo (n=3061)
Общи- умора	1.63%	0.95%
Нарушения на централната и периферна нервна система – замаяност, главоболие	1.10% 7.42%	0.98% 8.07%
Нарушения на стомашно-чревния тракт- коремна болка, сухота в устата, гадене	0.98% 2.09% 1.07%	1.08% 0.82% 1.14%
Психични нарушения- сомнолентност	9,63 %	5,00 %
Нарушения на дихателната система- фарингит	1,29 %	1.34 %

Въпреки статистически по-голямата честота в сравнение с плацебо, сомнолентността е била лека до умерена в по-голяма част от случаите. Обективни изследвания при други проучвания са демонстрирали,



че ежедневната активност не се повлиява при препоръчаните дневни дози при млади здрави доброволци.

Нежеланите лекарствени реакции с честота от 1% и повече, при деца на възраст от 6 месеца до 12 години, наблюдавани при плацебо-контролирани или фармако-клинични проучвания са:

Нежелани лекарствени реакции	Cetirizine 10 mg (n=3260)	Placebo (n=3061)
Общи-умора	1.0%	0.3%
Нарушения на стомашно-чревния тракт-диария	1.0%	0.6%
Психични нарушения-сомнолентност	1,8 %	1,4 %
Нарушения на дихателната система-ринит	1,4 %	1.1 %

б) Пост-маркетингови наблюдения:

В допълнение на нежеланите лекарствени реакции, наблюдавани по време на клиничните проучвания и изброени по-горе, в пост-маркетинговия период са съобщени следните нежелани лекарствени реакции, като данните са недостатъчни за оценка на тяхната честота при лекуваната популация.

- Кръвни и лимфни нарушения: тромбоцитопения
- Сърдечно-съдови нарушения: тахикардия
- Очни нарушения: нарушена акомодация, замъглено виждане
- Гастро-интестинални нарушения: диария
- Общосоматични нарушения: астения, неразположение, отоци
- Нарушения на имунната система: анафилактичен шок, свръхчувствителност
- Хепато-билиарни нарушения: нарушена чернодробна функция (повишени трансминази, алкална фосфатаза, γ -GT, билирубин)
- Новооткрити: увеличение на теллото
- Нарушения на нервната система: конвулсии, парастезии, синкоп
- Психични нарушения: агресивност, тревожност, обърканост, депресия, безсъние
- Бъбречни: микционни смущения
- Нарушения на кожата и кожните придатъци: ангионевротичен оток, дерматит, пруритус, еритематоза, уртикария

4.9.Предозиране

а) Симптоми

Симптомите при значително предозиране с цетиризин са свързани главно с ефекти от страна на ЦНС и или с антихолинергичното действие.

Нежеланите лекарствени реакции, съобщени при приемане на дози най-малко 5 пъти по-високи от препоръчаните дневни дози са: обърканост, диария, замаяване, умора, главоболие, неразположение, мидриаза, сърбеж, безпокойство, седация, сомнолентност, ступор, тахикардия, тремор и задръжка на урината.

б) Мерки (лечение) при предозиране

Няма специфичен антидот.

В случай на предозиране се препоръчва симптоматично или поддържащо лечение. Необходимо е да се направи стомашна промивка при първа възможност. Цетиризин не се елиминира ефективно при диализа.

5.Фармакологични данни

5.1.Фармакодинамични свойства

Цетиризин (ATC code R06A E07), който е човешки метаболит на хидроксизин, е мощен и селективен антагонист на периферните H1-рецептори. *In vitro* проучвания за рецепторното свързване не са показали



измерим афинитет към други освен към H1-рецепторите. *Ex vivo* експерименти при мишки са показали, че системно прилаганият цетиризин не засяга значително церебралните H1-рецептори.

В допълнение към неговия анти-H1 ефект, цетиризин е показал анти-алергична активност: при доза от 10 mg един или два пъти дневно, той инхибира късната фаза на миграция на клетките на възпалението, по-специално на еозинофилите, в кожата и конюнктивата към мястото на алергичната реакция при atopични пациенти. При дози от 30 mg на ден той инхибира притока на еозинофилни клетки в бронхо-алвеоларната течност по време на късната фаза на бронхиалната констрикция индуцирана от инхалиране на алергени при астматични пациенти. Освен това цетиризин инхибира късната фаза на възпалителната реакция индуцирана при интрадермално приложение на каликреин при пациенти с хронична уртикария. Цетиризин също така ограничава експресията на адхезионните молекули като ICAM-1 и VCAM-1, които са маркери на алергичното възпаление.

Проучванията при здрави доброволци показват, че цетиризин при дози от 5 и 10 mg инхибира силно обрива и зачервяването, индуцирани от много високите концентрации на хистамини в кожата. Началото на активността след прием на единична доза от 10 mg цетиризин се появява след 20 min при 50% и след 1 час при 95% от пациентите. Тази активност персистира за най-малко 24 h след еднократен прием. В едно проучване, продължило 35 дни при деца от 5 до 12 години не е открито намаляване на антихистаминовия ефект (подтискане на обрива и зачервяването) на цетиризин. След прекъсване на терапията с цетиризин и повторно приложение, кожата възстановява своята нормална реактивност към хистами след 3 дни.

Ефектите на останалите медиатори на алергичното възпаление или хистаминолибератори като PAF или субстанция P също се инхибират от цетиризин, който е също така ефективен при инхибицията на студовата алергия и дермографизъм при пациенти, подложени на специфични стимули (студ и натиск). При пациенти с лека астма цетиризин при дозировка от 5 до 20 mg е наблюдавана почти пълна блокада на бронхоспазма индуциран при аерозолно приложение на високи концентрации хистамини.

След 6 седмици, при едно плацебо-контролирано проучване на 186 пациенти с алергичен ринит и придружаваща лека до умерена астма, приложението на цетиризин 10 mg веднъж дневно подобрява симптомите на ринита и не променя белодробната функция. Това проучване подкрепя безопасността при приложение на цетиризин при алергични пациенти с лека до умерена астма.

В плацебо-контролирано проучване цетиризин, даван във висока доза от 60 mg дневна доза за 7 дни не е причинил статистически значимо удължаване на QT интервала.

При препоръчаната дозировка цетиризин е показал, че подобрява качеството на живот на пациентите с целогодишни и сезонни алергични ринити.

5.2. Фармакокинетични свойства

Цетиризин притежава линеен фармакокинетичен профил при дозировка от 5 до 60 mg. Терминалният полуживот е бил около 10 h и обема на разпределение е бил 0.50 l/kg. Не е наблюдавано кумулиране на цетиризин за 10 дни след прием на дневна доза от 10 mg. Максималната *steady-state* плазмена концентрация е била приблизително 300 ng/ml и е достигната след 1.0 ± 0.5 h. Свързването на цетиризин с плазмените протеини е 93 ± 0.3 %. Цетиризин не променя свързването на плазмените протеини с варфарин.

Цетиризин не подлежи на продължителен *first pass* метаболизъм. Около две трети от дозата се екскретира непроменена в урината. Разпределението на фармакокинетичните параметри (като пиково ниво и зона под кривата) е еднакво при доброволци и не са били наблюдавани разлики в кинетиката на цетиризин между бели и черни възрастни мъже.

Степента на абсорбция на цетиризин не намалява от храна, независимо че нивото на абсорбция се понижава.

Степента на бионаличност за цетиризин е еднаква, независимо от лекарствената форма - перорален разтвор, капсули или таблетки.

Специални популации:



Пациенти в напреднала възраст: При прием *per os* на единична доза от 10 mg цетиризин полу-животът се повишава с около 50%, а клирънсът намалява с 40% при 16 възрастни пациенти, в сравнение с тези в нормална възраст. Намалението на клирънсът в старческа възраст се дължи на понижената бъбречна функция.

Деца: Полу-животът на цетиризин при деца от 6-12 години е около 6 h и 5 h при деца на възраст от 2-6 години. При кърмачета и деца от 6 до 24 месечна възраст, той е понижен до 3.1 часа.

Пациенти с бъбречни нарушения: Фармакокинетичният профил на цетиризин при пациенти с лека бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс по-висок от 40 ml/min) е еднакъв с този при здрави доброволци. При пациенти с умерено бъбречно нарушение има трикратно увеличение на плазмения полу-живот и 70% намаление на клирънса, в сравнение със здрави доброволци.

При пациенти на хемодиализа (с креатининов клирънс по-малък от 7 ml/min) след прием на еднократна перорална доза от 10 mg цетиризин има трикратно увеличение на полу-живота и 70% намаление на клирънса в сравнение със здрави индивиди. Цетиризин слабо се елиминира при хемодиализа. Необходимо е определяне на дозата при пациенти с умерено или тежко бъбречно нарушение (виж 4.2).

Пациенти с чернодробни нарушения: Пациенти с хронични чернодробни заболявания (хепатоцелуларна, холестатична и билиарна цироза) при прием на 10 или 20 mg цетиризин се наблюдава увеличение на плазменият полу-живот с 50% и 40% намаление на клирънса в сравнение със здрави индивиди. Необходимо е корекция на дозата при пациенти с чернодробни нарушения, само ако това е придружено от бъбречно увреждане.

5.3. Предклинични данни за безопасност

След остро перорално приложение на цетиризин максималната нелетална доза варира при различните животински видове от 500 пъти (при женски мишки) до 1600 пъти (при кучета) над препоръчаната терапевтична доза от 10 mg на ден при възрастни (350 пъти *via i.v.* при кучета).

При лечение с повтарящи се перорални дози таргетният орган при гризачи е черният дроб (увеличение на теглото, хипертрофия на хепатоцитите и мастно натрупване). Нивата на цетиризин, които не предизвикват чернодробни промени са 100 пъти над препоръчаните дози за клинична употреба.

Трябва да се отбележи, че цетиризин има доказан инхибиращ ефект върху чернодробните ензими само при мишки и плъхове, освен това цялостният фармакокинетичен профил при гризачите се различава от този при хора. Промените в чернодробните ензими са изцяло обратими след спиране на лечението.

При други животински видове (кучета и маймуни), които стоят по-близо по фармакокинетика до човека цетиризин няма чернодробни ефекти.

Нивата без ефект са 40 пъти (кучета, 6 месеца) до 75-220 пъти (кучета, 4 седмици) и 85 пъти (маймуни, 4 седмици) над клинично препоръчаните дозировки при хора.

Ефектите са били неспецифични: лека промяна в поведението, намаление на телесното тегло и др.

Проучванията върху репродуктивността не доказват специфичен токсичен ефект на цетиризин върху репродуктивната способност и развитието на новороденото. Нивата без ефект са 20 до 480 пъти (по отношение на фертилността при мишки) и 120 пъти (по време на перинаталния период при мишки) са над препоръчаната клинична доза при хора.

Цетиризин няма мутагенен и карциногенен ефект при хора.

При морски свинчета цетиризин не удължава QTc интервала при дози *i.v.* над 200 пъти ED50 за индуциране на хистамин предизвикан бронхоспазъм. Цетиризин не засяга QTc при кучета и маймуни, когато се приема перорално за една година при дневни дози съответно до 275 и 225 пъти над препоръчаната доза при хора.

6. Фармацевтични данни:

6.1 Списък на помощните вещества:



6.1.1 Oral drops solution at 10 mg/ml

Glycerol	250.00 mg
Propylene glycol	350.00 mg
Sodium saccharinate	10.00 mg
Methylparahydroxybenzoate	1.35 mg
Propylparahydroxybenzoate	0.15 mg
Sodium acetate	10.00 mg
Glacial acetic acid	0.53 mg
Purified water	q.s. ad 1 ml

6.2. Физико-химични несъвместимости

Не са известни.

6.3. Срок на годност

Срокът на годност на пероралните капки е 5 години.

На стайна температура под 25 °C

6.4. Специални условия за съхранение

Не се изискват специални условия на съхранение.

6.5 Данни за опаковката

Перорални капки - тъмен стъклен флакон (тип III съгл. Ph. Eur.) с капкомер от бял полиетилен с ниска плътност и бяла полипропиленова със защита от деца капачка.

Вторична опаковка – картонена кутия

6.6. Препоръки при употреба

Няма специални препоръки при употреба.

7. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба

UCB Farchim S.A.

Z.I. de Planchy 10, Chemin de Croix Blanche, CH-1630 Bulle, Switzerland

7.1 .Име и адрес на производителя:

UCB Farchim S.A. Z.I.de Planchy 10, Chemin de Croix Blanche, CH-1630 BULLE, Switzerland

UCB Pharma SpA, Via Praglia 15 I –10044 Pianezza, Italy

8. Регистрационен № в регистъра по чл.28 от ЗЛАХМ

9. Дата на първо разрешаване за употреба на лекарствения продукт

Перорални капки: 528/21.06.1994

10. Дата на (частична) актуализация на текста

ноември 2002

