

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Letizen
10 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE LIEKU

Každá filmom obalená tableta obsahuje 10 mg cetirizínium-dichloridu.

Pomocná látka so známym účinkom

Každá filmom obalená tableta obsahuje 75,0 mg monohydrátu laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. FARMACEUTICKÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Biele, okrúhle, mierne bikonvexné, filmom obalené tablety s deliacou ryhou na jednej strane.

Deliaca ryha iba pomáha rozlomiť tabletu, aby sa dala ľahšie prehltnúť a neslúži na rozdelenie na rovnaké dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Filmom obalené tablety cetirizínium-dichloridu 10 mg sú indikované dospelým a pediatrickým pacientom vo veku 6 rokov a starším:

- na zmiernenie nosových a očných príznakov sezónnej a celoročnej alergickej rinitídy;
- na zmiernenie prejavov chronickej idiopatickej urtikárie.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

10 mg jedenkrát denne (1 tableta).

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti

Údaje nenaznačujú potrebu zníženia dávky u starších pacientov za predpokladu, že funkcia obličiek je normálna.

Porucha funkcie obličiek

Neexistujú údaje dokumentujúce pomer účinnosť/bezpečnosť u pacientov s poruchami funkcie obličiek. Vzhľadom na to, že cetirizín sa vylučuje hlavne močom (pozri časť 5.2), môže sa použiť v prípade, že neexistuje iná alternatíva liečby, intervaly dávkovania sa musia prispôsobiť individuálne podľa funkcie obličiek. Prezrite si, prosím, nasledovnú tabuľku a dávkovanie upravte podľa uvedených informácií.

Úprava dávkovania u dospelých pacientov s poruchou funkcie obličiek

Skupina	Odhadovaná rýchlosť glomerulárnej filtrácie (eGFR) (ml/min)	Dávkovanie a frekvencia
Normálna funkcia obličiek	≥ 90	10 mg raz denne
Mierne znížená funkcia obličiek	60 - < 90	10 mg raz denne
Stredne znížená funkcia obličiek	30 - < 60	5 mg raz denne*
Závažne znížená funkcia obličiek	15 – < 30 nevyžaduje dialyzačnú liečbu	5 mg raz za 2 dni*
Terminálne štádium ochorenia obličiek	<15 vyžaduje dialyzačnú liečbu	kontraindikované

*pre toto dávkovanie sa má použiť iná vhodná lieková forma

Porucha funkcie pečene

U pacientov výlučne s poruchou funkcie pečene nie je potrebná úprava dávkovania. U pacientov s poruchou funkcie pečene a poruchou funkcie obličiek sa odporúča úprava dávkovania (pozri vyššie *Porucha funkcie obličiek*).

Pediatrická populácia

Lieková forma filmom obalená tableta sa nemá používať u detí mladších ako 6 rokov, pretože neumožňuje potrebnú úpravu dávkovania.

Deti vo veku 6 až 12 rokov: 5 mg dvakrát denne (pre toto dávkovanie sa má použiť iná vhodná lieková forma).

Dospievajúci vo veku od 12 rokov: 10 mg jedenkrát denne (1 tableta).

U pediatrických pacientov s poruchou funkcie obličiek sa má dávka upraviť individuálne s ohľadom na hodnotu renálneho klírensu, vek a telesnú hmotnosť pacienta.

Spôsob podávania

Tablety sa prehltajú a zapíjajú pohárom tekutiny.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1, na hydroxyzín alebo akýkoľvek derivát piperazínu.

Pacienti s terminálnym štádiom ochorenia obličiek s eGFR (odhadovaná rýchlosť glomerulárnej filtrácie) pod 15 ml/min.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pri liečebných dávkach sa nedokázali žiadne klinicky významné interakcie s alkoholom (pri hladine alkoholu v krvi 0,5 g/l). Opatrnosť sa však odporúča v prípade, ak sa alkohol požíva súbežne.

Opatrnosť je potrebná u pacientov s predispozičnými faktormi retencie moču (napr. poškodenie miechy, hyperplázia prostaty), pretože cetirizín môže zvýšiť riziko retencie moču.

Opatrnosť sa odporúča u pacientov s epilepsiou a u pacientov s rizikom výskytu kŕčov.

Antihistaminiká inhibujú odpoveď na alergologické kožné testy, preto je potrebné vynechať užívanie lieku 3 dni pred uskutočnením testov („wash out“ obdobie), aby sa odstránili z organizmu.

Pruritus a/alebo žihľavka sa môžu objaviť v prípade, že sa cetirizín prestane užívať, dokonca aj vtedy, ak tieto príznaky neboli prítomné pred začiatkom liečby. V niektorých prípadoch môžu byť príznaky intenzívne a môžu vyžadovať opätovné začatie liečby. Príznaky by mali vymiznúť po opätovnom nasadení liečby.

Pediatrická populácia

Použitie filmom obalených tabliet sa neodporúča u detí mladších ako 6 rokov, pretože táto lieková forma nedovoľuje vhodnú úpravu dávky. Odporúča sa použiť cetirizín v liekovej forme pre pediatrickú populáciu.

Tento liek obsahuje monohydrát laktózy. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

4.5 Liekové a iné interakcie

Vzhľadom na farmakokinetický, farmakodynamický profil a profil znášateľnosti cetirizínu sa neočakávajú interakcie s týmto antihistaminikom. V uskutočnených štúdiách liekových interakcií sa nezaznamenali farmakodynamické ani významné farmakokinetické interakcie, konkrétne s pseudofedrínom alebo teofylínom (400 mg/deň).

Príjem potravy neznižuje mieru absorpcie cetirizínu, dochádza však k zníženiu rýchlosti absorpcie.

U citlivých pacientov môže súbežné požívanie alkoholu alebo užívanie iných látok tlmiacich CNS vyvolať ďalšie zníženie bdlosti a zhoršenie výkonnosti, aj keď cetirizín nezosilňuje účinky alkoholu (0,5 g/l v krvi).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Prospektívne údaje o ukončených graviditách, zozbierané pri cetirizíne, nenaznačujú pri vyššie uvedenom dávkovaní potenciál pre materno alebo fetó/embryotoxickú. Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky na graviditu, embryonálny/fetálny vývoj, pôrod alebo postnatálny vývoj. Opatrnosť je potrebná pri predpisovaní lieku tehotným ženám.

Dojčenie

Cetirizín prechádza do materského mlieka. Riziko vedľajších účinkov u dojčených detí nie je možné vylúčiť. Cetirizín sa vylučuje do ľudského mlieka v koncentráciách predstavujúcich 25 % až 90 % koncentrácií, ktoré boli namerané v plazme v závislosti od času odberu vzoriek po podaní. Preto je potrebná opatrnosť pri predpisovaní cetirizínu dojčiacim ženám.

Fertilita

K dispozícii sú obmedzené údaje týkajúce sa fertility u ľudí, ale neboli zistené žiadne obavy týkajúce sa bezpečnosti.

V štúdiách na zvieratách sa nepreukázalo žiadne bezpečnostné riziko pre ľudí.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť motorové vozidlá a obsluhovať stroje

Objektívne meranie schopnosti viesť vozidlá, latencie spánku a výkonnosti pri montážnej linke pri odporúčanej dávke 10 mg nepreukázalo žiadne klinicky relevantné účinky. Napriek tomu pacienti, u ktorých sa objaví ospalosť, nemajú viesť vozidlá, zúčastňovať sa na potenciálne nebezpečných činnostiach alebo obsluhovať stroje. Nemajú prekračovať odporúčanú dávku a majú zohľadniť reakcie svojho organizmu na liek.

4.8 Nežiaduce účinky

Klinické štúdie

- *Prehľad*

Klinické štúdie ukázali, že pri odporúčanom dávkovaní má cetirizín mierne nežiaduce účinky na CNS, vrátane ospalosti, únavy, závratu a bolesti hlavy. V niektorých prípadoch sa hlásila paradoxná

stimulácia CNS.

Napriek tomu, že cetirizín je selektívny antagonista periférnych H₁ receptorov a nevykazuje relatívne anticholinergné pôsobenie, hlásili sa ojedinelé prípady ťažkostí s močením, poruchy akomodácie oka a pocit sucha v ústach.

Ďalej sa hlásili prípady abnormálnej funkcie pečene so zvýšenou hladinou pečeňových enzýmov, sprevádzané zvýšenou hladinou bilirubínu. Tieto príznaky po ukončení liečby cetirizíniom-dichloridom zväčša odzneli.

- *Zoznam nežiaducich reakcií*

Dvojito zaslepené kontrolované klinické štúdie porovnávajúce cetirizín s placebom alebo inými antihistaminikami v odporúčanej dávke (10 mg denne u cetirizínu), z ktorých sú k dispozícii kvantifikované údaje o bezpečnosti, zahŕňali vyše 3 200 pacientov, ktorým podávali cetirizín. Z tohto súboru sa pri dávke cetirizínu 10 mg v štúdiách kontrolovaných placebom hlásili tieto nežiaduce reakcie s mierou výskytu 1,0 % a viac:

Nežiaduce reakcie (WHO-ART)	Cetirizín 10 mg (n = 3 260)	Placebo (n = 3 061)
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		
Únava	1,63 %	0,95 %
Poruchy nervového systému		
Závraty	1,10 %	0,98 %
Bolesť hlavy	7,42 %	8,07 %
Poruchy gastrointestinálneho traktu		
Bolesť brucha	0,98 %	1,08 %
Sucho v ústach	2,09 %	0,82 %
Nevôľnosť	1,07 %	1,14 %
Psychické poruchy		
Ospalosť	9,63 %	5,00 %
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		
Zápal hltanu	1,29 %	1,34 %

Napriek tomu, že ospalosť bola štatisticky častejšia než v skupine s placebom, zväčša išlo o prípady miernej až strednej ospalosti. Objektívne testy dokázané inými štúdiami ukázali, že zvyčajné každodenné činnosti pri odporúčanej dávke u zdravých mladých dobrovoľníkov nie sú ovplyvnené.

Pediatrická populácia

Nežiaduce reakcie s mierou výskytu 1 % alebo viac u detí vo veku od 6 mesiacov do 12 rokov, vrátane klinických štúdií kontrolovaných placebom, sú:

Nežiaduce reakcie na liek (WHO-ART)	Cetirizín 10 mg (n = 1 656)	Placebo (n = 1 294)
Poruchy gastrointestinálneho traktu		
Hnačka	1,0 %	0,6 %
Psychické poruchy		
Ospalosť	1,8 %	1,4 %
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		
Nádcha	1,4 %	1,1 %
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		
Únava	1,0 %	0,3 %

Skúsenosti po uvedení lieku na trh

Okrem nežiaducich reakcií hlásených počas klinických štúdií a uvedených vyššie sa v rámci skúseností po uvedení lieku na trh hlásili nasledovné nežiaduce účinky.

Nežiaduce účinky sú popísané podľa tried orgánových systémov MedDRA a podľa odhadovanej frekvencie výskytu na základe skúseností po uvedení lieku na trh.

Frekvencie sú definované nasledovne: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$), neznáme (z dostupných údajov).

	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé	Neznáme
<i>Poruchy krvi a lymfatického systému</i>			trombocytopénia	
<i>Poruchy imunitného systému</i>		hypersenzitivita	anafylaktický šok	
<i>Poruchy metabolizmu a výživy</i>				zvýšená chuť do jedla
<i>Psychické poruchy</i>	agitácia	agresivita, zmätenosť, depresia, halucinácie, nespavosť	tiky	myšlienky na samovraždu, nočné mory
<i>Poruchy nervového systému</i>	parestézia	kŕče	porucha chuti, synkopa, tras, dystónia, dyskinézia	amnézia, poruchy pamäti
<i>Poruchy oka</i>			poruchy akomodácie šošovky, neostré/rozmazané videnie, okulogyrická kríza	
<i>Poruchy ucha a labyrintu</i>				vertigo
<i>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</i>		tachykardia		
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>	hnačka			
<i>Poruchy pečene a žlčových ciest</i>		abnormálna funkcia pečene (zvýšené transaminázy, alkalická fosfatáza, γ -GT a bilirubín)		hepatitída
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i>	pruritus, vyrážka	urtikária	angioneurotický edém, lokalizované kožné erupcie	akútna generalizovaná exantematózna pustulóza
<i>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</i>				artralgia, myalgia
<i>Poruchy obličiek a močových ciest</i>			ťažkosti s močením, enuréza	retencia moču
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</i>	asténia, nevoľnosť	edém		
<i>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</i>		prírastok telesnej hmotnosti		

Popis vybraných nežiaducich účinkov

Po ukončení liečby cetirizínom sa hlásili pruritus (intenzívne svrbenie) a/alebo žihľavka.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Príznaky

Príznaky pozorované po predávkovaní cetirizínom sú spojené predovšetkým s účinkami CNS alebo s javmi, ktoré by mohli naznačovať anticholinergný účinok.

Nežiaduce udalosti hlásené po požití minimálne 5 odporúčaných denných dávok sú: zmätenosť, hnačka, závraty, únava, bolesť hlavy, nevoľnosť, rozšírenie zreničky, svrbenie, nepokoj, sedácia, ospalosť, stupor, tachykardia, tras a zadržiavanie moču.

Liečba

Nie je známe žiadne špecifické antidotum cetirizínu.

Pokiaľ dôjde k predávkovaniu, odporúča sa symptomatická alebo podporná liečba.

Odporúča sa zväžiť výplach žalúdka čo najskôr po užití lieku.

Cetirizín nie je účinne odstránený hemodialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antihistaminiká na systémové použitie, deriváty piperazínu.

ATC kód: R06AE07

Mechanizmus účinku

Cetirizín, ľudský metabolit hydroxyzínu, je účinný a selektívny antagonista periférnych H₁ receptorov. Štúdie viazania receptorov *in vitro* nedokázali žiadnu inú merateľnú afinitu pre iné ako H₁ receptory.

Farmakodynamické účinky

Okrem jeho anti-H₁ účinkov sa u cetirizínu tiež dokázalo antialergické pôsobenie: pri dávke 10 mg jedenkrát alebo dvakrát denne inhibuje neskorú fázu prieniku eozinofilov do pokožky a spojovky atopických pacientov vystavených pôsobeniu antigénov.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Štúdie na zdravých dobrovoľníkoch ukazujú, že cetirizín v dávkach 5 a 10 mg silne inhibuje „wheal and flare“ reakcie vyvolané veľmi vysokými koncentraciami histamínu v pokožke, avšak vzťah k účinnosti nebol stanovený.

Počas šesťtýždňovej štúdie kontrolovanej placebom, na ktorej sa zúčastnilo 186 pacientov s alergickou nádchou a súčasne s miernou až stredne závažnou astmou, dávka 10 mg cetirizínu jedenkrát denne viedla k zlepšeniu symptómov nádchy a neovplyvnila pľúcne funkcie. Táto štúdia podporuje bezpečnosť podávania cetirizínu alergickým pacientom s miernou až stredne závažnou astmou.

V placebom kontrolovanej štúdií cetirizín podávaný vo vysokých denných dávkach 60 mg počas 7 dní nespôsobil žiadne štatisticky významné predĺženie QT intervalu.

Pri odporúčanom dávkovaní cetirizín preukázal zlepšenie kvality života pacientov s celoročnou alebo sezónnou alergickou rinitídou.

Pediatrická populácia

Počas štúdie u detí vo veku 5 až 12 rokov, ktorá trvala 35 dní, sa nezistila žiadna tolerancia na antihistaminový účinok cetirizínu (supresia „wheal and flare“). Po ukončení liečby s opakovaným podávaním cetirizínu, koža obnoví svoju normálnu reaktivitu na histamín do 3 dní.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Maximálna plazmatická koncentrácia v rovnovážnom stave je približne 300 ng/ml a dosiahne sa za $1,0 \pm 0,5$ h. Rozloženie farmakokinetických parametrov, ako je maximálna plazmatická koncentrácia (C_{max}) a plocha pod krivkou (AUC) je unimodálne.

Prijmom potravy sa neznižuje miera absorpcie cetirizínu, ale dochádza k zníženiu rýchlosti absorpcie. Biologická dostupnosť cetirizínu je porovnateľná ako v prípade podania cetirizínu vo forme roztoku, kapsúl alebo tabliet.

Distribúcia

Zdanlivý distribučný objem je 0,50 l/kg. Väzba na plazmatické bielkoviny je $93 \pm 0,3$ %. Cetirizín neovplyvňuje väzbu warfarínu na plazmatické bielkoviny.

Biotransformácia

Pri prvom prechode („first-pass“) pečňou, cetirizín neprechádza extenzívnym metabolizmom.

Eliminácia

Terminálny polčas je približne 10 hodín a nepozoruje sa žiadna kumulácia cetirizínu po podaní denných dávok 10 mg počas 10 dní. Približne dve tretiny dávky sa bez zmeny vylučujú močom.

Linearita/nelinearita

Cetirizín vykazuje lineárnu kinetiku v rozsahu 5 až 60 mg.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek

Farmakokinetika lieku u pacientov ľahkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu vyšší než 40 ml/min) bola podobná ako u zdravých dobrovoľníkov. U pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi došlo k trojnásobnému zvýšeniu biologického polčasu a k 70 % zníženiu klírensu.

Pacienti na hemodialýze (klírens kreatinínu nižší než 7 ml/min), ktorým sa perorálne podala jednorazová dávka 10 mg, mali v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi trojnásobné predĺženie biologického polčasu a 70 % zníženie klírensu. Stupeň odstránenia cetirizínu hemodialýzou bol nízky. U pacientov so stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie obličiek je nutné upraviť dávkovanie (pozri časť 4.2).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s chronickými chorobami pečene (hepatocelulárna, cholestatická a biliárna cirhóza), ktorým sa podalo 10 alebo 20 mg cetirizínu jednorazovo, v porovnaní so zdravými jedincami došlo k 50% predĺženiu biologického polčasu a k 40 % zníženiu klírensu.

Úprava dávkovania je nevyhnutná iba u pacientov s poruchou funkcie pečene, ktorí majú súčasne aj poruchu funkcie obličiek.

Starší ľudia

V porovnaní so zdravými jedincami došlo u 16 starších pacientov po perorálnom podaní jednorazovej dávky 10 mg k zvýšeniu polčasu približne o 50 % a k zníženiu klírensu o 40 %. Zdá sa, že pokles klírensu cetirizínu u týchto starších dobrovoľníkov súvisel so zníženou funkciou obličiek.

Pediatrická populácia

U detí vo veku 6 až 12 rokov bol polčas cetirizínu asi 6 hodín a u detí vo veku 2 až 6 rokov 5 hodín. U dojčiat a batoliat vo veku 6 až 24 mesiacov je polčas znížený na 3,1 hodiny.

5.3. Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje na základe obvyklých štúdií farmakologickej bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu a reprodukčnej toxicity a vývinu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety:

monohydrát laktózy
kukuričný škrob
povidón
stearát horečnatý

Filmový obal (Opadry 33G28707 biela):

monohydrát laktózy
hypromelóza
oxid titaničitý
makrogol
glycerol-triacetát

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

5 rokov.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blistrové balenie (Al/PVC): 7 , 20 alebo 50 filmom obalených tabliet po 10 mg.
Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Slovinsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

24/0354/01-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 06. novembra 2001

Dátum predĺženia registrácie: 24. septembra 2008

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

12/2023