

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Letizen S 10 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka filmom obložena tableta sadrži 10 mg cetirizindiklorida.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Svaka filmom obložena tableta sadrži 72 mg laktoze.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Filmom obložene tablete: okrugle, lagano izbočene, bijele boje, s urezom na jednoj strani, promjera 7 mm. Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Cetirizindiklorid 10 mg filmom obložene tablete su indicirane u odraslih i pedijatrijskih bolesnika u dobi od 6 godina i starijih:

- za ublažavanje simptoma kod sezonskog i cjelogodišnjeg alergijskog rinitisa.
- za ublažavanje simptoma kronične idiopatske urtikarije.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli

10 mg jednom dnevno (1 tableta).

Posebne skupine bolesnika

Starije osobe

Podaci ne upućuju da je u starijih osoba potrebno smanjiti dozu ako je njihova funkcija bubrega normalna.

Oštećenje funkcije bubrega

Nema podataka koji bi potkrijepili omjer učinkovitost/sigurnost u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega. Budući da se cetirizin uglavnom izlučuje putem bubrega (vidjeti dio 5.2.), u slučajevima kada se ne može koristiti zamjensko liječenje, intervali doziranja trebaju se individualizirati prema funkciji bubrega. Prilagodite dozu prema uputama iz sljedeće tablice. Kako biste koristili ovu tablicu doziranja, potrebno je napraviti procjenu bolesnikova klirensa kreatinina (CLcr) u ml/min. CLcr (ml/min) se može procijeniti na temelju kreatinina u serumu (mg/dl) pomoću sljedeće formule:

$$\text{CLcr} = \frac{[140 - \text{dob (godine)}] \times \text{težina (kg)}}{\quad} \quad (x 0,85 \text{ za žene})$$

HALMED
13 - 10 - 2023
ODOBRENO

72 × kreatinin u serumu (mg/dl)

Prilagodbe doze u odraslih bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega

Skupina	Klirens kreatinina (ml/min)	Doza i učestalost
Normalna	≥ 90	10 mg jednom dnevno
Blago oštećena	60 – < 90	10 mg jednom dnevno
Umjereno oštećena	30 – < 60	5 mg jednom dnevno
Teško oštećena	15 – < 30 (ne zahtijevaju dijalizu)	5 mg jednom dnevno svaki drugi dan
Završni stadij bubrežne bolesti - bolesnici na dijalizi	< 15 (zahtijevaju dijalizu)	Kontraindicirano

Oštećenje funkcije jetre

U bolesnika koji boluju isključivo od oštećenja funkcije jetre nije potrebna prilagodba doze. U bolesnika s oštećenjem funkcije jetre i bubrega preporučuje se prilagodba doze (vidjeti iznad Bolesnici s umjerenim do teškim oštećenjem funkcije bubrega).

Pedijatrijska populacija

Farmaceutski oblik tablete se ne smije koristiti u djece mlađe od 6 godina jer nije moguće prilagoditi dozu.

Djeca u dobi od 6 do 12 godina: 5 mg dva puta dnevno (pola tablete dva puta dnevno).

Adolescenti stariji od 12 godina: 10 mg jednom dnevno (1 tableta jednom dnevno).

U pedijatrijskih bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega, dozu će trebati individualno prilagoditi uzimajući u obzir renalni klirens, dob i tjelesnu težinu bolesnika.

Način primjene

Tablete se trebaju progutati s čašom tekućine.

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1., na hidroksizin ili na bilo koji derivat piperazina.

Bolesnici u završnoj fazi bubrežne bolesti s procijenjenom brzinom glomerularne filtracije ispod 15 ml/min.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Pri terapijskim dozama nisu primijećene klinički značajne interakcije s alkoholom (za razinu alkohola u krvi od 0,5 g/l). Ipak, prilikom istodobnog uzimanja alkohola preporučuje se oprez.

Preporučuje se oprez u bolesnika s epilepsijom te u bolesnika s rizikom pojave konvulzija.

Oprez je potreban u bolesnika s predisponirajućim faktorima za urinarnu retenciju (primjerice lezije leđne moždine, hiperplazija prostate) jer cetirizin može povećati rizik od pojave urinarne retencije.

Antihistaminici inhibiraju kožne testove na alergiju te prije njihova izvođenja mora proći razdoblje eliminacije lijeka (od 3 dana).

Moguća je pojava svrbeža i/ili urtikarije nakon prestanka uzimanja cetirizina čak i ako ti simptomi nisu bili prisutni prije početka terapije. U nekim slučajevima simptomi mogu biti intenzivni i zahtijevati ponovno uvođenje terapije. Simptomi bi se trebali povući nakon ponovnog uvođenja terapije.

HALMED
13 - 10 - 2023
ODOBRENO

Pedijatrijska populacija

Primjena Letizen S filmom obloženih tableta se ne preporučuje u djece mlađe od 6 godina jer ovaj oblik lijeka ne omogućava odgovarajuću prilagodbu doze. Preporučuje se upotreba pedijatrijske formulacije cetirizina.

Letizen S sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Zbog farmakokinetičkog, farmakodinamičkog te profila tolerancije cetirizina, uz primjenu ovog antihistaminika ne očekuju se nikakve interakcije. Doista, u provedenim ispitivanjima interakcija među lijekovima nisu zabilježene niti farmakodinamičke niti značajne farmakokinetičke interakcije, posebice s pseudoefedrinom ili teofilinom (400 mg/dan).

Hrana ne smanjuje opseg apsorpcije cetirizina, iako se brzina apsorpcije smanjuje.

U osjetljivih bolesnika istodobna primjena alkohola ili drugih depresora središnjega živčanog sustava može uzrokovati dodatno smanjenje budnosti i radnog učinka, iako cetirizin ne pojačava učinak alkohola (razina u krvi 0,5 g/L).

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Prospektivno prikupljeni podaci o ishodima trudnoće za cetirizin ne ukazuju na potencijal za toksičnost za majku ili fetalnu/embrionalnu toksičnost iznad stopa u općoj populaciji.

Ispitivanja na životinjama ne upućuju na direktne ili indirektne štetne učinke na trudnoću, embrionalni/fetalni razvoj, porod ili razvoj nakon poroda. Potreban je oprez prilikom propisivanja cetirizina trudnicama.

Dojenje

Cetirizin se izlučuje u majčino mlijeko. Rizik od pojave nuspojave u dojenčadi hranjene majčinim mlijekom se ne može isključiti.

Cetirizin se izlučuje u majčino mlijeko u koncentracijama koje iznose 25% do 90% onih izmjerenih u plazmi, ovisno o vremenu uzimanja uzoraka nakon primjene. Stoga je potreban oprez prilikom propisivanja cetirizina ženama koje doje.

Plodnost

Dostupni su ograničeni podaci o plodnosti u ljudi, ali nisu pronađeni razlozi za zabrinutost u pogledu sigurnosti.

Podaci iz ispitivanja na životinjama ne pokazuju zabrinutost u pogledu sigurnosti za humanu reprodukciju.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Objektivna mjerenja sposobnosti upravljanja vozilom, vremena potrebnog da se zaspi i učinkovitosti pri radu na pokretnoj traci nisu pokazala klinički značajne učinke pri preporučenoj dozi od 10 mg. Međutim, bolesnici koji osjete somnolenciju trebaju se suzdržati od vožnje, sudjelovanja u potencijalno opasnim aktivnostima ili upravljanja strojevima. Ne smiju prekoračiti preporučenu dozu i moraju uzeti u obzir svoju reakciju na lijek.

4.8. Nuspojave

Klinička ispitivanja

- Pregled

Klinička ispitivanja su pokazala da cetirizin u preporučenoj dozi dovodi do blagih nuspojava SŽS-a, uključujući pospanost, umor, omaglicu i glavobolju. U nekim slučajevima zabilježena je paradoksalna stimulacija SŽS-a.

Iako je cetirizin selektivni antagonist perifernih H1-receptora i relativno je bez antikolinergičke aktivnosti, zabilježeni su izolirani slučajevi otežanog mokrenja, poremećaja akomodacije oka i suhoće usta.

Zabilježeni su slučajevi poremećene jetrene funkcije s povišenim enzimima jetre i povišenim bilirubinom. Ove se reakcije uglavnom povlače nakon prekida uzimanja lijeka.

- Navođenje nuspojava

Dvostruko slijepa kontrolirana klinička ispitivanja koja su uspoređivala cetirizin s placebom ili drugim antihistaminicima u preporučenoj dozi (10 mg dnevno za cetirizin), iz kojih su dostupni kvantificirani klinički podaci, uključivala su više od 3200 ispitanika izloženih cetirizinu.

Na ovom uzorku, za cetirizin od 10 mg, zabilježene su u placebom kontroliranim ispitivanjima sljedeće nuspojave s učestalošću jednakom ili većom od 1,0%:

Nuspojave (WHO-ART)	Cetirizin 10 mg (n = 3260)	Placebo (n = 3061)
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene umor	1,63%	0,95%
Poremećaji živčanog sustava omaglica glavobolja	1,10% 7,42%	0,98% 8,07%
Poremećaji probavnog sustava bol u trbuhu suhoća usta mučnina	0,98% 2,09% 1,07%	1,08% 0,82% 1,14%
Psihijatrijski poremećaji pospanost	9,63%	5,00%
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja faringitis	1,29%	1,34%

Iako je bila statistički češća nego kod uzimanja placeba, pospanost je u većini slučajeva bila blaga do umjerena. Objektivni testovi, kao što su to pokazala druga ispitivanja, pokazali su da preporučene dnevne doze u mladih, zdravih dobrovoljaca ne utječu na uobičajene svakodnevne aktivnosti.

Pedijatrijska populacija

Nuspojave s učestalošću od 1% ili više u djece u dobi od 6 mjeseci do 12 godina, koja su bila uključena u placebom kontrolirana klinička ispitivanja, navedene su u sljedećoj tablici:

Nuspojave (WHO-ART)	Cetirizin (n = 1656)	Placebo (n = 1294)
Poremećaji probavnog sustava proljevanje	1,0%	0,6%
Psihijatrijski poremećaji pospanost	1,8%	1,4%
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja		

rinitis	1,4%	1,1%
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene umor</i>	1,0%	0,3%

Iskustvo nakon stavljanja lijeka u promet

Uz gore navedene nuspojave zabilježene tijekom kliničkih ispitivanja, sljedeće su nuspojave prijavljene nakon stavljanja lijeka u promet.

Nuspojave su opisane prema MedDRA organskim sustavima prema procijenjenoj učestalosti na temelju iskustva nakon stavljanja lijeka u promet.

Učestalost nuspojave navedenih u nastavku definirana je prema sljedećim pravilima: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
<i>Poremećaji krvi i limfnog sustava</i>			
		trombocitopenija	
<i>Poremećaji imunološkog sustava</i>			
	preosjetljivost	anafilaktički šok	
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i>			
			povećan apetit
<i>Psijhijatrijski poremećaji</i>			
uznemirenost	agresija, smetenost, depresija, halucinacije, nesanicna	tikovi	suicidalne ideje noćne more
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>			
parestezija	konvulzije	disgeuzija, diskinezija, distonija, sinkopa, tremor	amnezija, poremećaj pamćenja
<i>Poremećaji oka</i>			
		poremećaj akomodacije, zamućen vid, okulogirne krize	
<i>Poremećaji uha i labirinta</i>			
			vertigo
<i>Srčani poremećaji</i>			
	tahikardija		
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>			
proljevanje			
<i>Poremećaji jetre i žuči</i>			
	poremećena funkcija jetre (povišene transaminaze, alkalna fosfataza, γ -GT i bilirubin)		hepatitis
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>			
svrbež,	urtikarija	angioneurotski	akutna

HALMED
13 - 10 - 2023
ODOBRENO

osip		edem, fiksna erupcija izazvana lijekom	generalizirana egzantematозна pustuloza
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</i>			
			artralgija, mijalgija
<i>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</i>			
		dizurija, enureza	retencija urina
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>			
astenija, malaksalost	edem		
<i>Pretrage</i>			
	povišena tjelesna težina		

Opis izdvojenih nuspojava

Nakon prekida uzimanja cetirizina, prijavljen je pruritus (intenzivni svrbež) i/ili urtikarija.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9. Predoziranje

a) Simptomi

Simptomi primijećeni nakon predoziranja cetirizinom većinom su povezani s učincima na SŽS ili s učincima koji bi mogli upućivati na antikolinergičko djelovanje.

Nuspojave zabilježene nakon unosa najmanje 5 puta veće doze od preporučene dnevne doze bile su: smetenost, proljev, omaglica, umor, glavobolja, malaksalost, proširenje zjenica, svrbež, nemir, sedacija, pospanost, stupor, tahikardija, tremor te retencija urina.

b) Liječenje

Ne postoji poznati specifični antidot za cetirizin.

Ako dođe do predoziranja, preporučuje se simptomatsko ili suportivno liječenje. Ako je prošlo kratko vrijeme od unosa lijeka potrebno je razmotriti i ispiranje želuca.

Uklanjanje cetirizina hemodijalizom nije učinkovito.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antihistaminici za sustavnu primjenu, derivati piperazina
ATK oznaka: R06AE07

Mehanizam djelovanja

Cetirizin, humani metabolit hidroksizina, potentan je i selektivan antagonist perifernih H1-receptora. *In vitro* ispitivanja o vezanju za receptore nisu pokazala mjerljivi afinitet niti za jedan drugi receptor osim H1-receptora.

Farmakodinamički učinci

Uz njegov anti-H1 učinak, cetirizin je pokazao antialergijske učinke: u dozi od 10 mg jednom ili dva puta dnevno, inhibira kasnu fazu regrutiranja eozinofila u koži i konjunktivama u ispitanika s atopijom izloženih alergenima.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Ispitivanja na zdravim dobrovoljcima pokazuju da cetirizin, u dozama od 5 i 10 mg, snažno inhibira reakcije u obliku urtika i crvenila izazvanih apliciranjem vrlo visokih koncentracija histamina u kožu, ali korelacija s učinkom nije utvrđena.

U placebom kontroliranom ispitivanju u trajanju od 6 tjedana, provedenom na 186 bolesnika s alergijskim rinitisom i pridruženom blagom do umjerenom astmom, cetirizin je u dozi od 10 mg jednom dnevno ublažio simptome rinitisa te nije utjecao na funkciju pluća. Ovo ispitivanje podupire tezu o sigurnoj upotrebi cetirizina u alergičnih bolesnika s blagom do umjerenom astmom.

U placebom kontroliranom ispitivanju, cetirizin primijenjen u visokoj dnevnoj dozi od 60 mg kroz sedam dana nije doveo do statistički značajnog produljenja QT intervala.

U preporučenoj dozi, cetirizin je pokazao poboljšanje kvalitete života bolesnika s cjelogodišnjim i sezonskim alergijskim rinitisom.

Pedijatrijska populacija

U 35-dnevnom ispitivanju provedenom na djeci u dobi od 5 do 12 godina nije zabilježena tolerancija na antihistaminski učinak cetirizina (supresija nastanka urtika i crvenila). Kada se nakon ponavljane primjene prekine liječenje cetirizinom, koža vraća svoju normalnu reaktivnost na histamin unutar 3 dana.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Koncentracija u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže iznosi oko 300 ng/ml i postiže se unutar $1,0 \pm 0,5$ h. Distribucija farmakokinetičkih parametara poput vršne koncentracije u plazmi (C_{max}) i površine ispod krivulje (AUC) je unimodalna.

Hrana ne smanjuje opseg apsorpcije cetirizina, ali smanjuje brzinu apsorpcije. Opseg bioraspoloživosti je sličan kada se cetirizin daje u obliku otopine, kapsula ili tableta.

Distribucija

Prividni volumen distribucije iznosi 0,50 l/kg. Vežanje cetirizina za proteine plazme iznosi $93 \pm 0,3\%$. Cetirizin ne mijenja vežanje varfarina za proteine plazme.

Biotransformacija

Cetirizin ne podliježe izraženom metabolizmu prvog prolaza.

Eliminacija

Poluvrijeme eliminacije iznosi približno 10 sati. Nakon primjene cetirizina u dnevnoj dozi od 10 mg tijekom 10 dana nije primijećeno njegovo nakupljanje. Oko dvije trećine doze izlučuje se nepromijenjeno urinom.

Linearnost/nelinearnost

Cetirizin pokazuje linearnu kinetiku u rasponu doza od 5 do 60 mg.

Posebne skupine bolesnika

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega: Farmakokinetika lijeka bila je slična u bolesnika s blagim oštećenjem (klirensom kreatinina iznad 40 ml/min) i zdravih dobrovoljaca. Bolesnici s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega imali su 3 puta veće poluvrijeme eliminacije i 70% manji klirens u usporedbi sa zdravim dobrovoljcima.

Bolesnici na hemodijalizi (klirens kreatinina manji od 7 ml/min), koji su primili jednokratnu oralnu dozu cetirizina od 10 mg, imali su 3 puta veće poluvrijeme eliminacije i 70% manji klirens u usporedbi s normalnim ispitanicima. Cetirizin se slabo odstranjivao hemodijalizom. Prilagodba doze

potrebna je u bolesnika s umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 4.2.).

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre: Bolesnici s kroničnom bolešću jetre (hepatocelularnom, kolestatskom i bilijarnom cirozom) koji su primili jednokratnu dozu od 10 ili 20 mg cetirizina imali su 50% povećano poluvrijeme eliminacije te 40% manji klirens u usporedbi sa zdravim ispitanicima. Prilagodba doze u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre potrebna je jedino ako je prisutno i oštećenje funkcije bubrega.

Starije osobe: Nakon jednokratne oralne doze od 10 mg, u 16 starijih ispitanika poluvrijeme eliminacije lijeka se povećalo za oko 50%, a klirens se smanjio za 40% u usporedbi s odraslim ispitanicima mlađe dobi. Smanjenje klirensa cetirizina u ovih starijih dobrovoljaca čini se da je povezano sa smanjenjem njihove bubrežne funkcije.

Pedijatrijska populacija: Poluvrijeme cetirizina iznosilo je oko 6 sati u djece od 6 do 12 godina te 5 sati u djece od 2 do 6 godina. U dojenčadi i male djece u dobi od 6 do 24 mjeseca, poluvrijeme je smanjeno na 3,1 sat.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenosti te reproduktivne i razvojne toksičnosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Jezgra

Laktoza hidrat

Kukuruzni škrob

Povidon

Magnezijev stearat (E572)

Film ovojnica

Laktoza hidrat

Titanijev dioksid (E171)

Makrogol

Triacetin

Hipromeloza

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

5 godina

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 30 °C u originalnom pakiranju.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Blister (PVC//Al folija): 10 filmom obloženih tableta, u kutiji.

H A L M E D
13 - 10 - 2023
ODOBRENO

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

KRKA - FARMA d.o.o., Radnička cesta 48, 10 000 Zagreb

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-898382695

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 01. 03.2001.

Datum posljednje obnove odobrenja: 23.05.2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

13. listopada 2023.

H A L M E D
13 - 10 - 2023
ODOBRENO