

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към РУ <u>6827</u>	<u>03.02.2010</u>
Одобрено: <u>44/23.11.09</u>	
<u>BY-20010831</u>	

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Letizen 10 mg film coated tablets
Летизен 10 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Една филмирана таблетка съдържа 10 mg цетиризинов дихидрохлорид (*cetirizine dihydrochloride*), който е еквивалентен на 8,42 mg цетиризин (*cetirizine*)

Помощни вещества на филмираните таблетки
- 72 mg/таблетка лактоза

За пълния списък на помощните вещества вж. точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки
Бели, кръгли, леко двойноизпъкнали с делителна черта.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

При възрастни и деца над 6-годишна възраст:

- Цетиризин е показан за облекчаване на назалните и очни симптоми на сезонен и целогодишен алергичен ринит.
- Цетиризин е показан за облекчаване на симптомите на хронична идиопатична уртикария.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Деца на възраст от 6 до 12 години: 5 mg два пъти дневно (половин таблетка два пъти дневно) или 10 mg веднъж дневно (1 таблетка).

Възрастни и юноши над 12-годишна възраст: 10 mg веднъж дневно (1 таблетка).
Таблетките трябва да се приемат с чаша течност.

Пациенти в старческа възраст: няма данни, които да предполагат необходимост от намаляване на дозата при пациенти в старческа възраст, при условие че бъбречната функция е нормална.

Пациенти с умерено до тежко бъбречно увреждане: няма данни, които да документират съотношението ефикасност/безопасност при пациенти с бъбречно увреждане. Тъй като цетиризин се екскретира основно чрез бъбреците (вж. точка 5.2), в случаите когато не може да се използва алтернативно лечение, интервалът на приемане трябва да се индивидуализира в зависимост от бъбречната функция. Използвайте приложената дозировка



таблица за адаптиране на дозата. За прилагане на тази таблица е необходимо да се определи креатининовия клирънс на пациента, изразен в ml/min (CLcr). CLcr (ml/min) може да се определи от серумния креатинин (mg/dl) с помощта на следната формула:

$$CL_{cr} = \frac{[140 - \text{възраст (години)}] \times \text{тегло (kg)}}{72 \times \text{серумен креатинин (mg / dl)}} \quad (\times 0,85 \text{ за жени})$$

Адаптиране на дозата при възрастни с нарушена бъбречна функция

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 дневно всеки 2 ден
Пациенти в краен стадий на бъбречна недостатъчност и пациенти на диализа	10-	противопоказан

При педиатрични пациенти с бъбречни увреждания дозата трябва да се адаптира индивидуално въз основа на бъбречния клирънс, възрастта и теглото на пациента. Пациенти с чернодробно увреждане: не се налага адаптиране на дозата при пациенти само с чернодробно увреждане. Пациенти с чернодробно и бъбречно увреждане: препоръчва се адаптиране на дозата (вж. по-горе “Пациенти с умерено до тежко бъбречно увреждане”).

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество, към някое от помощните вещества, хидроксизин или пиперазинови производни.

Пациенти с тежко бъбречно увреждане и креатининов клирънс под 10 ml/min.

Пациентите с редки наследствени заболявания като галактозна непоносимост, Lapp лактазна недостатъчност или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат цетиризин филмирани таблетки.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

В терапевтични дози не са наблюдавани клинично значими взаимодействия с алкохол (при концентрация на алкохол в кръвта 0,5 g/l). Въпреки това се препоръчва повишено внимание при едновременната употреба на алкохол.

Препоръчва се повишено внимание при пациенти с епилепсия или риск от припадъци.

Не се препоръчва приложението на таблетната форма при деца под 6-годишна възраст, тъй като не е възможно точно адаптиране на дозата.



Специални предупреждения за някои от помощните вещества

Филмираните таблетки съдържат лактоза. Пациентите с вродени проблеми на галактозна непоносимост, Lарр лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Поради профила на фармакокинетиката, фармакодинамиката и поносимостта на цетиризин не се очаква взаимодействие с този антихистамин. Всъщност нито фармакодинамични, нито значими фармакокинетични взаимодействия са съобщени за проведените междулекарствени взаимодействия, особено за псевдофедрин или теофилин (400 mg дневно).

Степента на абсорбция на цетиризин не се променя от храната, но скоростта на абсорбция е слабо понижена.

4.6 Бременност и кърмене

За цетиризин има много ограничени клинични данни за употребата му при бременни жени. Експерименталните проучвания при животни не показват пряко или непряко вредно въздействие върху бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие. Предписването на бременни или кърмещи жени трябва да става с повишено внимание, тъй като цетиризин преминава в кърмата.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Обективните изследвания върху способността за шофиране, латентността на съня и психомоторната активност, не са показали клинично значими ефекти при препоръчаната доза от 10 mg.

Пациентите, възнамеряващи да шофират, да извършват потенциално опасни дейности или да работят с машини, трябва да не превишават препоръчаната доза и да имат предвид ефекта на лекарството. При тези чувствителни пациенти едновременната употреба на алкохол или други депресанти на ЦНС може да причини допълнително понижаване на вниманието и да наруши изпълнението на дейностите.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Клиничните проучвания показват, че цетиризин в препоръчаните дози причинява леки нежелани лекарствени реакции върху ЦНС, включващи сомнолентност, умора, замаяност и главоболие. В някои случаи се наблюдава парадоксално стимулиране на ЦНС.

Въпреки че цетиризин е селективен антагонист на периферните H₁-рецептори и не притежава значителна антихолинергична активност, съобщени са отделни случаи на микционни затруднения, нарушения в акомодацията на очите и сухота в устата.

Докладвани са отделни случаи на нарушена чернодробна функция с повишени стойности на чернодробните ензими, придружени от повишаване на билирубина. В повечето случаи това се нормализира след прекратяване на приема на цетиризинов дихидрохлорид.

Клинични проучвания



Повече от 3 200 пациенти, приемащи цетиризин, са включени в двойно-слепи контролирани клинични или фармакоклинични проучвания, сравняващи цетиризин с плацебо или други антихистамини в препоръчаната доза (10 mg дневно за цетиризин), с налични количествени данни за безопасност.

За тази сборна популация са докладвани следните нежелани лекарствени реакции при прилагане на 10 mg цетиризин в плацебо контролирани проучвания при честота 1,0% или повече:

Нежелана реакция (WHO-ART)	цетиризин 10 mg (n= 3260)	плацебо (n = 3061)
Целия организъм – общи нарушения		
умора	1,63 %	0,95 %
Нарушения на централната и периферна нервна система		
Замаяност	1,10 %	0,98 %
главоболие	7,42 %	8,07 %
Стомашно-чревни нарушения		
Болки в корема	0,98 %	1,08 %
Сухота в устата	2,09 %	0,82 %
гадене	1,07 %	1,14 %
Психични нарушения		
сомнолентност	9,63 %	5,00 %
Респираторни нарушения		
Фарингит	1,29 %	1,34 %

Въпреки статистически по-голямата честота в сравнение с плацебо сомнолентността е била лека до умерена в повечето случаи. Обективни изследвания при други проучвания показват, че обичайните дейности не се повлияват в препоръчаните дневни дози при здрави млади доброволци.

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

Нежелани лекарствени реакции (WHO-ART)	Цетиризин 10 mg (n=1656)	Плацебо (n=1294)
Стомашно-чревни нарушения	1,0%	0,6%
Диария		
Психични нарушения	1,8 %	1,4 %
Сомнолентност		
Респираторни нарушения	1,4 %	1,1 %
Ринит		
Целия организъм – общи нарушения	1,0%	0,3%
Умора		



--	--	--

Постмаркетингов опит

В допълнение към нежеланите реакции, наблюдавани по време на клиничните проучвания и изброени по-горе, единични случаи на следните нежелани лекарствени реакции са докладвани като постмаркетингов опит. За тези по-рядко съобщавани нежелани реакции оценката на честотата (нечести: $\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$, редки: $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$, много редки: $< 1/10\ 000$) е направена въз основа на постмаркетинговия опит.

Нарушения на кръвта и лимфната система:

Много редки: тромбоцитопения

Нарушения на имунната система:

Редки: свръхчувствителност

Много редки: анафилактичен шок

Психични нарушения:

Нечести: тревожност

Редки: агресивност, обърканост, депресия, халюцинации, безсъние

Много редки: тикове

Нарушения на нервната система:

Нечести: парестезия

Редки: конвулсии, нарушения в движението

Много редки: дисгеузия, синкоп, тремор, дистония, дискинезия

Нарушения на очите:

Много редки: нарушение на акомодацията, замъглено зрение, окулогирация

Сърдечни нарушения:

редки: тахикардия

Стомашно-чревни нарушения:

Нечести: диария

Хепато-билиарни нарушения:

Редки: нарушена чернодробна функция (повишени трансаминази, алкална фосфатаза, ©-GT и билирубин)

Нарушения на кожата и подкожната тъкан:

Нечести: пруритус, обрив

Редки: уртикария

Много редки: ангионевротичен едем, фиксиран лекарствен обрив

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища:

Много редки: дизурия, енуреза

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:

Нечести: астения, неразположение

Редки: оток



Изследвания:

Редки: повишаване на теллото

4.9 Предозиране

Симптоми

Симптомите, наблюдавани след предозиране с цетиризин, са свързани основно с ефекти върху ЦНС или с ефекти, предполагащи антихолинергично действие.

Нежеланите реакции, докладвани след приема на дози най-малко 5 пъти по-високи от препоръчаните дневни дози, са: обърканост, диария, замаяване, умора, главоболие, неразположение, мидриаза, пруритус, безпокойство, седирание, сомнолентност, ступор, тахикардия, тремор и задръжка на урина.

Мерки при предозиране

Няма специфичен антидот на цетиризин.

В случай на предозиране се препоръчва симптоматично или поддържащо лечение. След наскоро случило се поглъщане трябва да се направи стомашна промивка.

Цетиризин не се елиминира ефективно при диализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Пиперазинови производни, АТС код R06A E07

Цетиризин, човешки метаболит на хидроксизин, е мощен и селективен антагонист на периферните H₁-рецептори. *In vitro* проучванията за рецепторно свързване не показват измерим афинитет към други рецептори освен H₁-рецепторите.

В допълнение към своя анти-H₁ ефект цетиризин показва антиалергично действие: в доза от 10 mg веднъж или два пъти дневно той инхибира късната фаза на включване на клетките на възпалението, специално на еозинофилите, в кожата и конюнктивата на atopични пациенти, подложени на действието на антигена.

Проучванията при здрави доброволци показват, че цетиризин в дози от 5 и 10 mg силно инхибира обрива и зачервяването, индуцирани от много високи концентрации на хистамин в кожата, но тази връзка не е проучена. В проучване, продължило 35 дни, при деца от 5- до 12-годишна възраст не се установява толеранс към антихистаминовия ефект (подтискане на обрива и зачервяването) на цетиризин. След прекъсване на продължително лечение с цетиризин кожата възстановява своята нормална реактивност към хистамин до 3 дни.

В 6-седмично плацебо контролирано проучване при 186 пациенти с алергичен ринит и придружаваща лека до умерена астма приложението на цетиризин 10 mg веднъж дневно подобрява симптомите на ринита и не повлиява белодробната функция. Това проучване доказва безопасността на приложение на цетиризин при алергични пациенти с лека до умерена астма.

В плацебо контролирано проучване цетиризин, прилаган в най-високата дневна доза от 60 mg за 7 дни, не причинява статистически значимо удължаване на QT интервала.

При препоръчаната доза цетиризин показва, че подобрява качеството на живот на пациентите с целогодишен и сезонен алергичен ринит.

5.2 Фармакокинетични свойства



Максималната стационарна серумна концентрация е приблизително 300 ng/ml и се достига след $1,0 \pm 0,5$ h. Не се наблюдава кумулиране на цетиризин след прием на дневна доза 10 mg за 10 дни. Разпределението на фармакокинетичните параметри като пиковата плазмена концентрация (C_{max}) и площта под кривата (AUC) е еднакво при доброволци.

Степента на абсорбция на цетиризин не се намалява от храната, независимо че скоростта на абсорбция се понижава.

Степента на бионаличност за цетиризин е подобна, независимо от лекарствената форма – разтвор, капсули или таблетки.

Привидния обем на разпределение е 0,50 l/kg. Цетиризин се свързва в $93 \pm 0,3$ % с плазмените протеини. Цетиризин не променя свързването на плазмените протеини с варфарин.

Цетиризин не претърпява значителен метаболизъм при първото преминаване през черния дроб. Около две трети от дозата се екскретира непроменена в урината. Терминалният полуживот е приблизително 10 часа.

Цетиризин в дози от 5 до 60 mg притежава линеен фармакокинетичен профил.

Специални популации:

Пациенти в старческа възраст: При перорален прием на единична доза от 10 mg цетиризин полуживотът се повишава с около 50%, а клирънсът намалява с 40% при 16 пациенти в старческа възраст, в сравнение с тези в зряла възраст. Предполага се, че намаляването на клирънса при доброволци в старческа възраст се дължи на намаляване на бъбречната функция.

Деца, кърмачета и прохождаци: Полуживотът на цетиризин е около 6 часа при деца на 6-12 години и 5 часа при деца на 2-6 години. При кърмачета и прохождаци на възраст 6-24 месеца той е понижен до 3,1 часа.

Пациенти с бъбречно увреждане: Фармакокинетиката на лекарството при пациенти с леко бъбречно увреждане (креатининов клирънс над 40 ml/min) е подобна на тази при здрави доброволци. При пациенти с умерено бъбречно увреждане има трикратно увеличение на плазмения полуживот и 70% намаление на клирънса в сравнение със здрави доброволци. При пациенти на хемодиализа (с креатининов клирънс под 7 ml/min) след прием на еднократна перорална доза от 10 mg цетиризин има трикратно увеличение на полуживота и 70% намаление на клирънса в сравнение с обичайното. Цетиризин слабо се елиминира при хемодиализа.

Необходимо е адаптиране на дозата при пациенти с умерено или тежко бъбречно увреждане (вж. точка 4.2).

Пациенти с чернодробно увреждане: При пациенти с хронични чернодробни заболявания (хепатоцелуларна, холестатична и билиарна цироза), при еднократен прием на 10 или 20 mg цетиризин, се наблюдава увеличаване на плазменият полуживот с 50% и 40% намаляване на клирънса в сравнение със здрави индивиди.

Адаптиране на дозата при пациенти с чернодробни нарушения е необходимо само ако е налице придружаващо бъбречно увреждане.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хората съгласно конвенционалните



фармакологични изпитвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, карциногенен потенциал, репродуктивна токсичност.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Сърцевина на таблетката

Микрокристална целулоза

Царевично нишесте

Повидон

Магнезиев стеарат

Филмово покритие

Лактоза монохидрат

Хипромелоза

Титанов диоксид

Макрогол 3000

Триацетин

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

5 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 30°C.

Да се съхранява на места, недостъпни за деца.

6.5 Данни за опаковката

Блистерна опаковка (Al/PVC фолио): 10 филмирани таблетки от 10 mg (1 блистер по 10 таблетки), картонена кутия.

Блистерна опаковка (Al/PVC фолио): 20 филмирани таблетки от 10 mg (2 блистера по 20 таблетки), картонена кутия.

Не всички видови опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

Всеки неизползван продукт или отпадни материали трябва да се унищожават съгласно местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

KRKA, tovarna zdravil, d. d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, **Словения**



8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

П 14 001/14.08.2006

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО
ЗА УПОТРЕБА**

26.07.2001 год

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Ноември 2009 год.

