

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Zyrtec

10 mg/ml perorálne roztokové kvapky

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE LIEKU

Každý ml perorálnych roztokových kvapiek obsahuje 10 mg cetirizín dihydrochloridu, jedna kvapka roztoku obsahuje 0,5 mg cetirizín dihydrochloridu.

Pomocné látky so známym účinkom:

- jeden ml roztoku obsahuje 1,35 mg metylparabénu
- jeden ml roztoku obsahuje 0,15 mg propylparabénu

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1

3. LIEKOVÁ FORMA

Perorálne roztokové kvapky.

Číry bezfarebný roztok s mierne sladkou chuťou a horkou príchuťou.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Perorálne roztokové kvapky cetirizín dihydrochloridu 10 mg/ml sú indikované u dospelých a pediatrických pacientov vo veku 2 rokov a starších:

- 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 1 krát denne (20 kvapiek).

Starší pacienti

Zatiaľ sa nepreukázala potreba znížiť dávku u starších pacientov za predpokladu normálnej funkcie obličiek.

Pacienti so stredne ťažkým až ťažkým stupňom poruchy 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 prispôbiť individuálne podľa funkcie obličiek. Prezrite si, prosím, nasledovnú tabuľku a dávkovanie prispôbte podľa uvedených informácií. Aby sa táto tabuľka dala využiť, treba vykonať odhad klírensu kreatinínu

pacienta (CL_{cr}) v ml/min. Hodnotu CL_{cr} (ml/min) možno odhadnúť zo stanoveného sérového kreatinínu (mg/dl) pomocou nasledovného vzorca:

$$CL_{cr} = \frac{[140 - \text{vek (v rokoch)}] \times \text{hmotnosť (kg)}}{72 \times \text{sérový kreatinín (mg/dl)}} \quad (\times 0,85 \text{ pre ženy})$$

Prispôsobenie dávkovania dospelým pacientom s poruchou funkcie obličiek

Skupina	Klírens kreatinínu (ml/min)	Dávkovanie a frekvencia
Normálna funkcia	≥ 80	10 mg 1x denne
Lahká porucha	50 - 79	10 mg 1x denne
Stredne ťažká porucha	30 - 49	5 mg 1x denne
Ťažká porucha	< 30	5 mg 1x za 2 dni
Konečné štádium ochorenia obličiek - pacienti podstupujúci dialýzu	< 10	kontraindikované

Pacienti s poruchou funkcie pečene

U pacientov trpiacich len na poškodenie funkcie pečene nie je nutná úprava dávkovania.

Pacienti s poruchou funkcie pečene a poruchou funkcie obličiek

Odporúča sa úprava dávkovania (pozri Pacienti so stredne ťažkým až ťažkým stupňom poruchy funkcie obličiek).

Pediatrická populácia

Deti vo veku 2 až 6 rokov: 2,5 mg 2 krát denne (5 kvapiek 2 krát denne).

Deti vo veku 6 až 12 rokov: 5 mg 2 krát denne (10 kvapiek 2 krát denne).

Deti a dospievajúci starší ako 12 rokov: 10 mg denne (20 kvapiek).

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

Spôsob podávania

Kvapky sa majú nakvapkať na lyžičku alebo rozpustiť vo vode a podávať perorálne.

V prípade, že sa kvapky rozpustia vo vode, je potrebné, obzvlášť pri podávaní deťom, prispôbiť množstvo vody, v ktorom sa kvapky rozpustia, schopnosti pacienta prehĺtať. Pripravený roztok je potrebné okamžite užiť.

4.3 Kontraindikácie

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

Pacienti so ťažkou poruchou funkcie obličiek s klírensom kreatinínu pod 10 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). Ak však pacient súbežne užíva alkohol, odporúča sa opatrnosť.

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.

Metylparabén a propylparabén môžu spôsobiť alergické reakcie (s možnosťou oneskoreného nástupu).

Antihistaminiká inhibujú testy kožnej alergie a preto je potrebné neužívať liek 3 dni pred ich uskutočnením.

Pediatrická populácia

Použitie lieku sa neodporúča u dojčiat a batoliat mladších ako 2 roky.

4.5 Liekové a iné interakcie

Vzhľadom na farmakokinetický, farmakodynamický profil a profil znášanlivosti cetirizínu sa neočakávajú žiadne interakcie s týmto antihistaminikom. V uskutočnených štúdiách liekových interakcií neboli preukázané farmakodynamické ani významné farmakokinetické interakcie, hlavne s pseudoeferónom 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 výkonnosti, aj keď cetirizín nepotencuje účinky alkoholu (0,5 g/l v krvi).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Prospektívne získané údaje o cetirizíne a gravidite nenaznačujú pri vyššie uvedenom dávkovaní potenciál toxicity pre matku alebo plod/embryo.

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.

Laktácia

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

Údaje o fertilitate u človeka sú obmedzené, nie je však známe žiadne potenciálne riziko.

Štúdie na zvieratách nepreukazujú žiadne bezpečnostné riziko u 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 významné účinky.

Napriek tomu pacienti, ktorí pociťujú ospalosť, nemajú viesť vozidlá, zúčastňovať sa na potenciálne nebezpečných činnostiach alebo obsluhovať stroje. Nemajú prekračovať odporúčanú dávku a majú zohľadniť reakcie svojho organizmu na daný 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 antagonist periferých 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 cetirizín dihydrochloridom 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 % alebo vyššou:

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 dennej dávke u zdravých mladých dobrovoľníkov nie sú ovplyvnené.

Pediatrická populácia

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

Nežiaduce reakcie (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 nasledujúce nežiaduce účinky.

Nežiaduce účinky sa triedia podľa orgánových systémov medicínskej terminológie MedDRA a podľa odhadovanej frekvencie výskytu stanovenej 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.

Poruchy krvi a lymfatického systému

Veľmi zriedkavé: trombocytopenia

Poruchy imunitného systému

Zriedkavé: hypersenzitivita

Veľmi zriedkavé: anafylaktický šok

Poruchy metabolizmu a výživy

Neznáme: zvýšená chuť do jedla

Psychické poruchy

Menej časté: agitovanosť

Zriedkavé: agresivita, zmätenosť, depresia, halucinácie, nespavosť

Veľmi zriedkavé: tiky

Neznáme: myšlienky na samovraždu

Poruchy nervového systému

Menej časté: parestézia

Zriedkavé: kŕče

Veľmi zriedkavé: porucha chuti, synkopa, tras, dystónia, dyskinéza

Neznáme: amnézia, poruchy pamäti

Poruchy oka

Veľmi zriedkavé: porucha akomodácie, neostré/rozmazané videnie, okulogyrácia

Poruchy ucha a labyrintu

Neznáme: vertigo

Poruchy srdca a srdcovej činnosti

Zriedkavé: tachykardia

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Menej časté: hnačka

Poruchy pečene a žlčových ciest

Zriedkavé: abnormálna funkcia pečene (zvýšené transaminázy, alkalická fosfatáza, γ -GT a bilirubín)

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Menej časté: pruritus, vyrážka

Zriedkavé: urtikária

Veľmi zriedkavé: angioneurotický edém, lokalizované kožné erupcie

Poruchy obličiek a močových ciest

Veľmi zriedkavé: dyzúria, enuréza

Neznáme: retencia moču

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Menej časté: asténia, celková nevoľnosť;

Zriedkavé: edém.

Laboratórne a funkčné vyšetrenia

Zriedkavé: prírastok telesnej hmotnosti

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 prostredníctvom Štátneho ústavu pre kontrolu liečiv, Sekcia bezpečnosti liekov a klinického skúšania, Kvetná 11, 825 08 Bratislava 26, tel: + 421 2 507 01 206, fax: + 421 2 507 01 237, internetová stránka: <http://www.sukl.sk/sk/bezpecnost-liekov>, e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk.

4.9 Predávkovanie

Symptómy

Symptómy 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-násobku odporúčanej dennej dávky sú: zmätenosť, hnačka, závraty, únava, bolesť hlavy, celková nevoľnosť, rozšírenie zreničky, svrbenie, nepokoj, sedácia, ospalosť, stupor, tachykardia, tras a zadržiavanie moču.

Opatrenia

Nie je známe žiadne špecifické antidotum cetirizínu.

Pokiaľ dôjde k predávkovaniu, odporúča sa symptomatická alebo podporná liečba. Krátko po užití lieku sa má zvážiť výplach žalúdka.

Cetirizín nie je účinne odstránený hemodialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antihistaminikum na systémové použitie, deriváty piperazínu.

ATC kód: R06AE07

Mechanizmus účinku

Cetirizín, ľudský metabolit hydroxyzínu, je účinný a selektívny antagonist periferých 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 koncentráciami histamínu v pokožke, avšak vzťah k účinnosti nebol stanovený.

Počas šesťtýždňovej štúdie kontrolovanej placebom, 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 vysokej dennej dávke 60 mg počas siedmich 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, nebola zistená žiadna tolerancia na antihistaminový účinok cetirizínu (supresia „wheal and flare“). Po ukončení liečby cetirizínom a po opakovanom podaní, obnovila koža 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 dosahuje sa v priebehu $1,0 \pm 0,5$ h. U cetirizínu sa po denných dávkach 10 mg počas 10 dní nepozorovala kumulácia. Rozloženie farmakokinetických parametrov, ako je maximálna plazmatická koncentrácia (C_{max}) a plocha pod krivkou (AUC) je u ľudských dobrovoľníkov 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 bielkoviny.

Biotransformácia

Cetirizín nepodlieha extenzívnemu metabolizmu prvého prechodu pečeňou.

Eliminácia

Terminálny polčas je približne 10 hodín a nepozoruje sa žiadna akumulácia pri denných dávkach 10 mg po dobu 10 dní. Približne dve tretiny dávky sa vylučujú močom v nezmenenej forme.

Linearita/nelinearita

Cetirizín vykazuje lineárnu kinetiku v rozsahu 5 až 60 mg.

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

Pacienti na hemodialýze (klírens kreatinínu nižší ako 7 ml/min), ktorým sa perorálne podala jednorazová dávka 10 mg cetirizínu, mali v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi trojnásobné predĺženie polčasu a 70 % zníženie klírensu. Stupeň odstránenia cetirizínu hemodialýzou bol nízky.

U pacientov so stredne ťažkou alebo ťažkou 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 polčasu a k 40 % zníženiu klírensu.

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

Starší pacienti: Po podaní jednej dávky 10 mg perorálne došlo u 16 starších pacientov v porovnaní so zdravými jedincami ku zvýšeniu polčasu približne o 50 % a klírensu o 40 %. Zdá sa, že pokles klírensu cetirizínu u týchto starších dobrovoľníkov súvisel s poškodenou 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 neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

- glycerol
- propylénglykol
- sodná soľ sacharínu
- metylparabén (E218)
- propylparabén (E216)
- octan sodný
- kyselina octová ľadová
- čistená voda

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorený liek: 5 rokov.

Po prvom otvorení: 3 mesiace

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Sklenená fľaša jantárovej farby (typ III, Ph. Eur.) s objemom 10, 15 alebo 20 ml s nízkodenzitným polyetylénovým kvapkadlom a bielym bezpečnostným PE uzáverom chráneným pred deťmi.

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 REGISTRÁCII

UCB s.r.o., Thámová 11 – 13, 186 00 Praha 8, Česká republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

24/1030/92-S

9. DÁTUM REGISTRÁCIE / DÁTUM PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 30. decembra 1992

Dátum posledného predĺženia: 25.01.2012

10. DÁTUM POSLEDNEJ REVÍZIE TEXTU

Jún 2015