

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Letizen 10 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje cetirizini dihydrochloridum 10 mg.

Pomocná látka se známým účinkem: jedna potahovaná tableta obsahuje 75 mg monohydrátu laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

potahovaná tableta

Kulaté, bílé, slabě bikonvexní potahované tablety s půlicí rýhou.
Půlicí rýha není určena k rozlomení tablety.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Potahované tablety cetirizin-dihydrochloridu o síle 10 mg jsou indikovány k léčbě dospělých a dospívajících pacientů od 12 let:

- ke zmírnění nosních a očních symptomů sezónní a celoroční alergické rinitidy.
- ke zmírnění symptomů chronické idiopatické urtikárie.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

10 mg jednou denně (1 tableta).

Zvláštní populace

Starší pacienti

Na základě dostupných údajů se usuzuje, že u starších pacientů s normální funkcí ledvin není nutné dávku snižovat.

Porucha funkce ledvin

Údaje o poměru účinnost/bezpečnost léčiva nejsou pro pacienty s poruchou funkce ledvin k dispozici. Protože hlavní cestou vylučování cetirizinu jsou ledviny (viz bod 5.2), musí být v případě, že nelze použít alternativní léčbu, upraveny intervaly dávek individuálně podle renální funkce.

Podle následující tabulky nastavte dávkování dle uvedených informací.

Úprava dávkování pro dospělé pacienty s poruchou funkce ledvin		
Skupina	Odhadovaná rychlost glomerulární filtrace (eGFR) (ml/min)	Dávkování a frekvence
Normální funkce ledvin	≥ 90	10 mg jednou denně
Lehká porucha funkce ledvin	60 – <90	10 mg jednou denně
Středně těžká porucha funkce ledvin	30 – <60	5 mg jednou denně
Těžká porucha funkce ledvin	15 – <30 nevyžadující dialýzu	5 mg jednou za 2 dny
Konečné stádium onemocnění ledvin - dialyzovaní pacienti	<15 vyžadující dialýzu	kontraindikováno

Tento přípravek neumožňuje přizpůsobit dávkování, proto nesmí být používán u pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin.

Porucha funkce jater

U pacientů jen s poruchou funkce jater není nutné dávkování upravovat. U pacientů s poruchou funkce jater i ledvin se doporučuje úprava dávky (viz „Pacienti se středně těžkou až těžkou poruchou funkce ledvin“).

Pediatrická populace

Dospívající starší 12 let: 10 mg jednou denně (1 tableta).

Léková forma tablety se nemá používat u dětí mladších než 12 let, protože ji není možné upravit na vhodnou dávku.

U pediatrických pacientů s poruchou funkce ledvin se musí dávka individuálně přizpůsobit podle renální clearance každého pacienta, jeho věku a tělesné hmotnosti.

Způsob podání

Tablety se polykají a zapíjejí sklenicí vody.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku, na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1, na hydroxyzin nebo na jakýkoli derivát piperazinu.

Pacienti v konečném stádiu onemocnění ledvin s eGFR pod 15 ml/min.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Při terapeutických dávkách nebyly prokázány žádné klinicky významné interakce s alkoholem (pro hladinu alkoholu v krvi ve výši 0,5 g/l). Přesto se při současném požívání alkoholu doporučuje opatrnost.

Pozornost je třeba věnovat pacientům s predispozičními faktory retence moči (např. míšňí léze, hyperplazie prostaty), protože cetirizin může zvyšovat riziko retence moči.

Opatrnost se doporučuje u pacientů s epilepsií nebo rizikem výskytu křečí.

Odpověď na alergologické kožní testy je tlumena antihistaminiky a je třeba dodržet „wash-out period“ (fáze vyloučení) (3 dny) před jejich provedením.

Pruritus a/nebo kopřivka se mohou objevit, když se cetirizin přestane užívat, dokonce i když se tyto příznaky nevyskytovaly před zahájením léčby. Příznaky mohou být v některých případech intenzivní a mohou vyžadovat opět začít s léčbou. Příznaky by po opětovném zahájení léčby měly vymizet.

Pediatrická populace

Podávání potahovaných tablet dětem do 12 let se nedoporučuje, protože tato léková forma nedovoluje odpovídající úpravu dávkování. Doporučuje se použít pediatrickou lékovou formu cetirizinu.

Přípravek obsahuje monohydrát laktózy. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Žádné interakce s tímto antihistaminikem nejsou očekávány z důvodů farmakokinetických a farmakodynamických vlastností cetirizinu a jeho tolerančního profilu. Během provedených lékových interakčních studií, zvláště s pseudoefedrinem nebo s theofylinem v dávce 400 mg/den, nebyly prokázány ani farmakodynamické, ani statisticky významné farmakokinetické interakce.

Stupeň absorpce cetirizinu není ovlivněn jídlem, snižuje se však rychlost absorpce.

U citlivých pacientů může současné požívání alkoholu nebo užívání jiných látek tlumících CNS vyvolat snížení bdělosti a výkonnosti, třebaže cetirizin nezesiluje účinky alkoholu (0,5 g/l v krvi).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Prospektivně shromážděné údaje o výsledcích těhotenství pro cetirizin nenaznačují potenciál maternální nebo fetální/embryonální toxicity při výše uvedeném dávkování. Studie na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky na těhotenství, embryonální/fetální vývoj, porod nebo poporodní vývoj. Při podávání těhotným ženám je však třeba opatrnosti.

Kojení

Cetirizin přechází do mateřského mléka. Riziko nežádoucích účinků u kojených dětí nelze vyloučit. Cetirizin se vylučuje do mateřského mléka v koncentracích dosahujících 25 % až 90 % koncentrací, které byly naměřeny v plazmě v závislosti na čase odebrání vzorku po podání. Proto je třeba opatrnosti při předepisování cetirizinu kojícím ženám.

Fertilita

Klinické údaje o fertilitě u člověka jsou omezené, ale žádné bezpečnostní riziko nebylo zjištěno. Studie na zvířatech neukazují žádné bezpečnostní riziko pro reprodukci u člověka.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Objektivní měření schopnosti řídit, spánkové latence a výkonnosti na montážní lince neprokázala u doporučené dávky 10 mg žádné klinicky relevantní účinky. Avšak pacienti, kteří pociťují ospalost, nemají řídit, účastnit se potenciálně nebezpečných činností nebo obsluhovat stroje. Nemají překračovat doporučenou dávku a měli by vzít v úvahu reakci svého organismu na daný lék.

4.8 Nežádoucí účinky

Klinické studie

▪ *Přehled*

Klinické studie prokázaly, že cetirizin má při doporučeném dávkování mírné nežádoucí účinky na CNS včetně somnolence, únavy, závratí a bolestí hlavy. V některých případech byla hlášena paradoxní stimulace CNS.

Přestože je cetirizin selektivní antagonistou periferních H₁ receptorů a relativně nevykazuje anticholinergní působení, byly hlášeny ojedinělé případy obtíží s močením, poruchy akomodace oka

a pocit sucha v ústech.

Dále byly hlášeny případy abnormální jaterní funkce se zvýšenou hladinou jaterních enzymů doprovázenou zvýšenou hladinou bilirubinu. Tyto příznaky většinou odezněly po ukončení léčby cetirizin-dihydrochloridem.

▪ *Seznam nežádoucích účinků*

Dvojitě zaslepené kontrolované klinické studie porovnávající cetirizin s placebem nebo s jinými antihistaminiky v doporučené dávce (10 mg denně u cetirizinu), z nichž jsou k dispozici kvantifikované údaje o bezpečnosti, zahrnovaly více než 3 200 subjektů, jimž byl podáván cetirizin.

Z tohoto souboru byly pro dávku 10 mg cetirizinu u studií kontrolovaných placebem hlášeny následující nežádoucí účinky s mírou výskytu 1,0 % a vyšší:

Nežádoucí účinek (WHO terminologie nežádoucích účinků)	Cetirizin 10 mg (n = 3 260)	Placebo (n = 3 061)
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i> Únava	1,63 %	0,95 %
<i>Poruchy nervového systému</i> Závratě Bolest hlavy	1,10 % 7,42 %	0,98 % 8,07 %
<i>Gastrointestinální poruchy</i> Bolest břicha Sucho v ústech Nauzea	0,98 % 2,09 % 1,07 %	1,08 % 0,82 % 1,14 %
<i>Psychiatrické poruchy</i> Somnolence	9,63 %	5,00 %
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i> Faryngitida	1,29 %	1,34 %

Přestože byla somnolence statisticky čtenější než ve skupině placeba, jednalo se ve většině případů o lehkou až středně těžkou somnolenci. Objektivní testy prokázané jinými studiemi ukázaly, že každodenní činnosti obvykle nejsou při doporučené denní dávce u zdravých mladých dobrovolníků ovlivněny.

Pediatrická populace

Nežádoucí účinky s mírou výskytu od 1 % u dětí ve věku od 6 měsíců do 12 let zahrnutých do klinických studií kontrolovaných placebem jsou:

Nežádoucí účinek (WHO terminologie nežádoucích účinků)	Cetirizin (n = 1 656)	Placebo (n = 1 294)
<i>Gastrointestinální poruchy</i> Průjem	1,0 %	0,6 %
<i>Psychiatrické poruchy</i> Somnolence	1,8 %	1,4 %
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i> Rinitida	1,4 %	1,1 %
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i> Únava	1,0 %	0,3 %

Zkušenosti po uvedení přípravku na trh

Kromě nežádoucích účinků hlášených během klinických studií a uvedených výše byly v rámci postmarketingových zkušeností (po uvedení přípravku na trh) hlášeny následující nežádoucí účinky.

Nežádoucí účinky jsou rozděleny do tříd orgánových systémů podle MedDRA a podle frekvence výskytu určené na základě zkušenosti po uvedení přípravku na trh.

Frekvence jsou definovány následovně: Velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$); velmi vzácné ($< 1/10000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
Poruchy krve a lymfatického systému			Trombocytopenie	
Poruchy imunitního systému		Hypersenzitivita	Anafylaktický šok	
Poruchy metabolismu a výživy				Zvýšená chuť k jídlu
Psychiatrické poruchy	Agitovanost	Agrese, zmatenost, deprese, halucinace, insomnie	Tiky	Sebevražedné myšlenky, noční můry
Poruchy nervového systému	Parestezie	Konvulze	Dysgeuzie, synkopa, tremor, dystonie, dyskineze	Amnézie, zhoršení paměti
Poruchy oka			Porucha akomodace, rozmazané vidění, okulogyrie	
Poruchy ucha a labyrintu				Vertigo
Srdeční poruchy		Tachykardie		
Gastrointestinální poruchy	Průjem			
Poruchy jater a žlučových cest		Abnormální funkce jater (zvýšené hodnoty transaminázy, alkalické fosfatázy, γ -GT a bilirubinu)		Hepatitida
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Pruritus, vyrážka	Kopřivka	Angioneurotický edém, fixní lékový exantém	Akutní generalizovaná exantematózní pustulóza
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň				Artralgie, myalgie
Poruchy ledvin a močových cest			Dysurie, enuréza	Retence moči
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Astenie, malátnost	Edém		
Vyšetření		Zvýšení tělesné hmotnosti		

Popis vybraných nežádoucích účinků

Pruritus (intenzivní svědění) a/nebo kopřivka byly hlášeny po přerušení léčby cetirizinem.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

4.9 Předávkování

Symptomy

Symptomy pozorované po předávkování cetirizinem jsou spojeny především s účinky na CNS nebo s jevy, které by mohly naznačovat anticholinergní účinek.

Nežádoucí účinky hlášené po požití minimálně pěti doporučených denních dávek jsou zmatenost, průjem, závratě, únava, bolest hlavy, malátnost, mydriáza, pruritus, nervozita, sedace, somnolence, stupor, tachykardie, tremor a retence moči.

Léčba

Není známo žádné specifické antidotum cetirizinu.

Pokud dojde k předávkování, doporučuje se symptomatická nebo podpůrná léčba. Gastrická laváž může být zvažena, jestliže uplynula krátká doba od požití přípravku.

Cetirizin není účinně odstraňován hemodialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antihistaminika pro systémovou aplikaci, piperazinové deriváty, ATC kód: R06AE07

Mechanismus účinku

Cetirizin, lidský metabolit hydroxyzinu, je silný a selektivní antagonist periferních H₁ receptorů. Studie vázání na receptory *in vitro* neprokázaly žádnou jinou měřitelnou afinitu než pro H₁ receptory.

Farmakodynamické účinky

Kromě jeho anti-H₁ účinků bylo u cetirizinu také prokázáno antialergické působení: při dávce 10 mg jednou nebo dvakrát denně inhibuje pozdní fázi průniku eosinofilů do kůže a spojivky atopických pacientů vystavených působení alergenů.

Klinická účinnost a bezpečnost

Studie u zdravých dobrovolníků ukazují, že cetirizin v dávkách 5 a 10 mg silně inhibuje „wheal and flare“ reakci vyvolanou velmi vysokými koncentracemi histaminu v kůži, ale korelace s účinností nebyla prokázána.

Během šestitýdenní studie kontrolované placebem, které se zúčastnilo 186 pacientů s alergickou rinitidou a současně lehkým až středně těžkým astmatem, vedla dávka cetirizinu 10 mg jednou denně ke zlepšení symptomů rinitidy a neovlivnila plicní funkce. Tato studie podporuje bezpečnost podávání cetirizinu alergickým pacientům s lehkým až středně těžkým astmatem.

Ve studii kontrolované placebem nezpůsobil cetirizin podávaný ve vysokých denních dávkách 60 mg po dobu sedmi dnů žádné statisticky významné prodloužení intervalu QT.

Při doporučeném dávkování prokázal cetirizin zlepšení kvality života pacientů s celoroční nebo sezónní alergickou rinitidou.

Pediatrická populace

Během studie trvající 35 dnů u dětí od 5 do 12 let věku nebyla zjištěna žádná tolerance k antihistaminovému účinku cetirizinu (inhibice „wheal and flare“). Po ukončení léčby s opakovaným podáváním cetirizinu obnovila kůže svoji normální reaktivitu na histamin do 3 dnů.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Maximální plazmatická koncentrace v rovnovážném stavu je přibližně 300 ng/ml a dosáhne se jí za $1,0 \pm 0,5$ hod. Rozložení farmakokinetických parametrů, jako je např. maximální plazmatická koncentrace (C_{max}) nebo plocha pod křivkou (AUC), byla u lidských dobrovolníků unimodální.

Příjmem potravy se nesnižuje míra absorpce cetirizinu, ale dochází ke snížení její rychlosti.

Biologická dostupnost cetirizinu je srovnatelná pro roztoky, tobolky i tablety.

Distribuce

Zdánlivý distribuční objem je 0,50 l/kg. Cetirizin je vázán z $93 \pm 0,3$ % na plazmatické bílkoviny. Cetirizin neovlivňuje vazbu warfarinu na plazmatické bílkoviny.

Biotransformace

Cetirizin není při prvním průchodu játry extenzivně metabolizován.

Eliminace

Terminální poločas je asi 10 hodin a není pozorována žádná akumulace cetirizinu pro denní dávky 10 mg po dobu 10 dnů. Přibližně dvě třetiny dávky jsou vyloučeny močí v nezměněné formě.

Linearita/nelinearita

Cetirizin má v rozsahu 5 až 60 mg lineární kinetiku.

Porucha funkce ledvin

Farmakokinetika léku byla u pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu vyšší než 40 ml/min) podobná jako u zdravých dobrovolníků. U pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin došlo v porovnání se zdravými dobrovolníky k trojnásobnému zvýšení poločasu a k 70% snížení clearance.

U hemodialyzovaných pacientů (clearance kreatininu nižší než 7 ml/min), kterým byla perorálně jednorázově podána dávka 10 mg, došlo v porovnání s normálními dobrovolníky k trojnásobnému prodloužení poločasu a 70% snížení clearance. Cetirizin lze špatně odstranit hemodialýzou.

U pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin je nutné upravit dávkování (viz bod 4.2).

Porucha funkce jater

U pacientů s chronickými onemocněními jater (hepatocelulární, cholestatická a biliární cirhóza), kterým bylo podáno 10 nebo 20 mg cetirizinu jednorázově, došlo v porovnání se zdravými pacienty k 50% prodloužení poločasu a ke 40% snížení clearance.

Úprava dávkování je nezbytná pouze u pacientů s poruchou funkce jater, kteří současně mají i poruchu funkce ledvin.

Starší pacienti

Po podání jedné perorální dávky 10 mg došlo u 16 starších subjektů v porovnání s mladšími subjekty ke zvýšení poločasu přibližně o 50 % a ke snížení clearance o 40 %. Pokles clearance cetirizinu u těchto starších dobrovolníků zřejmě souvisel s jejich sníženou funkcí ledvin.

Pediatrická populace

U dětí ve věku 6–12 let byl poločas cetirizinu zhruba 6 hodin a u dětí ve věku 2-6 let 5 hodin. U kojenců a batolat ve věku 6-24 měsíců je snížen na 3,1 hodiny.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu a reprodukční a vývojové toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Monohydrát laktózy

Kukuřičný škrob

Povidon

Magnesium-stearát

Potahová vrstva tablety

Potahová soustava Opadry 33G28707 bílá (monohydrát laktózy, hypromelóza, oxid titaničitý, makrogol, triacetin)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

5 let

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Blistr PVC/Al, krabička.

Velikost balení: 20 nebo 50 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

24/074/01-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 21. 2. 2001

Datum posledního prodloužení registrace: 29. 10. 2015

10. DATUM REVIZE TEXTU

7. 11. 2023