

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Зиртек 10 mg/ml перорални капки, разтвор
Zyrtec 10 mg/ml oral drops, solution

20020799
BG/M/Mb-46085
18-06-2019

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки ml перорални капки, разтвор съдържа 10 mg цетиризинов дихидрохлорид (cetirizine dihydrochloride); една капка разтвор съдържа 0,5 mg цетиризинов дихидрохлорид.

Помощни вещества с известно действие:

- един ml разтвор съдържа 1,35 метил парахидроксибензоат
- един ml разтвор съдържа 0,15 пропил парахидроксибензоат

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Перорални капки, разтвор

Бистра и безцветна течност с леко сладък вкус и горчив аромат

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Цетиризинов дихидрохлорид 10 mg/ml перорални капки, разтвор е показан при възрастни и деца на възраст на и над 2 години:

- за облекчение на назалните и очни симптоми на сезонен и целогодишен алергичен ринит.
- за облекчение на симптомите на хронична идиопатична уртикария.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

10 mg веднъж дневно (20 капки).

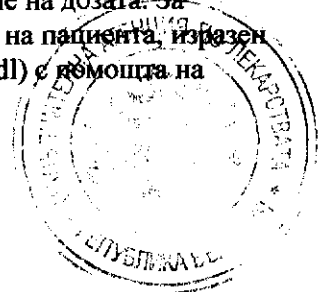
Специални популации

Старческа възраст

Данните не предполагат намаляване на дозата при пациенти в старческа възраст, при условие че бъбречната функция е нормална.

Бъбречно увреждане

Няма данни, които да документират съотношението ефикасност/безопасност при пациенти с бъбречно нарушение. Цетиризин се елиминира основно през бъбреците (вж. точка 5.2) и в случай, че няма друго възможно лечение, интервалът на приемане трябва да се индивидуализира в зависимост от бъбречната функция. Използвайте приложената по-долу 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:



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

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 на 2 дни
Пациенти в краен стадий на бъбречна недостатъчност и пациенти на диализа	< 10	противопоказно

Чернодробно увреждане

Не се налага адаптиране на дозата при пациенти само с чернодробно увреждане. При пациенти с чернодробно и бъбречно увреждане се препоръчва промяна на дозата (вж. по-горе Бъбречно увреждане).

Педиатрична популация

Деца на възраст от 2 до 6 години: 2,5 mg два пъти дневно (5 капки два пъти дневно).

Деца на възраст от 6 до 12 години: 5 mg два пъти дневно (10 капки два пъти дневно).

Юноши на възраст на и над 12 години: 10 mg веднъж дневно (20 капки).

При педиатрични пациенти с бъбречно увреждане, дозата трябва да се адаптира индивидуално в зависимост от бъбречния клирънс, възрастта и телесната маса на пациента.

Начин на приложение

Капките трябва да се отсипят в лъжица или да се разредят във вода и да се приемат перорално. Ако се извършва разреждане да се има предвид, особено при приложение при деца, обема вода, към който се добавят капките, трябва да е съобразен с количеството вода, което пациента може да погълне. Разределеният разтвор трябва да се приеме веднага.

4.3 Противопоказания

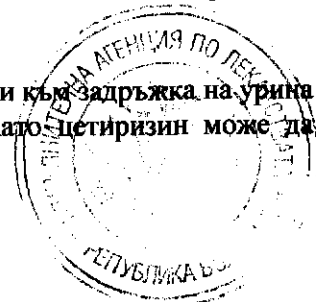
Свръхчувствителност към активното вещество, към някои от помощните вещества, изброени в точка 6.1, към хидроксизин или към пиперазинови производни.

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

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 предразполагащи фактори към задръжка на урина (напр. увреждане на гръбначния стълб, хиперплазия на простата), тъй като цетиризин може да увеличи риска от задръжка на урина.



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

Метил парахидроксибензоат и пропил парахидроксибензоат може да причинят алергични реакции (вероятно от забавен вид).

Отговорът към тестовете за кожни алергии се инхибират от антихистамините и е необходим период на изчистване (3 дни) преди тяхното провеждане.

Могат да се появят пруритус и / или уртикария, когато се спре цетиризин, дори ако тези симптоми не са съществували преди започване на лечението. В някои случаи, симптомите могат да бъдат изразени и може да се наложи подновяване на лечението. Симптомите би трябвало да отминат когато се поднови лечението.

Педиатрична популация

Не се препоръчва употребата на продукта при кърмачета и прохождащи на възраст под 2 години.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

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

Степента на абсорбция на цетиризин не се променя от храната, въпреки че скоростта на абсорбция е намалена.

При чувствителни пациенти, едновременната употреба с алкохол или други депресанти на ЦНС може да причини допълнително понижаване на вниманието и да наруши изпълнението на дейностите, въпреки че цетиризин не засилва ефекта на алкохола (0,5 g/l концентрация в кръвта).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Данните за цетиризин, събрани проспективно за края на бременността не показват потенциални малформации или фето/ембрионална токсичност над обичайните нива. Изпитванията при животни не показват пряко или непряко вредно въздействие върху бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие. Предписването на бременни жени трябва да бъде с повишено внимание.

Кърмене

Цетиризин преминава в кърмата. Не може да се изключи рискът от поява на нежелани реакции при кърмачета.

Цетиризин се екскретира в човешката кърма в концентрации, представляващи 25% до 90% от тези измерени в плазмата в зависимост от времето на пробата след приложението. Затова, предписването на кърмещи жени трябва да бъде с повишено внимание.

Фертилитет

Налични са ограничени данни за фертилитета при човека, но не са открити рискове за безопасността. Данните от животни не показват риск за безопасността при човешката репродукция.

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. Въпреки това, пациентите, които изпитат сънливост, не трябва да шофират, да извършват потенциално опасни дейности или да работят с машини. Те не трябва да превишават препоръчаната доза и да имат предвид ефекта на лекарството.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Клинични изпитвания

- *Обща информация*

Клиничните изпитвания 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 приема на цетиризинов дихидрохлорид.

- *Списък на НЛР*

Повече от 3 200 пациенти, приемащи цетиризин, са включени в двойно-слепи контролирани клинични изпитвания, 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 реакции при прилагане на 10 mg цетиризин в плацебо контролирани изпитвания при честота 1,0% или повече:

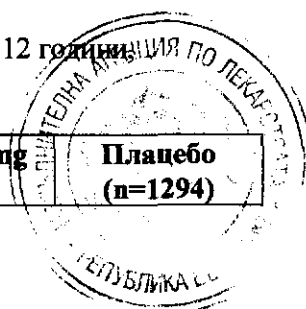
Нежелана реакция (WHO-ART)	Цетиризин 10 mg (n=3260)	Плацебо (n=3061)
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		
Умора	1,63 %	0,95 %
Нарушения на нервната система		
Замаяност	1,10 %	0,98 %
Главоболие	7,42 %	8,07 %
Стомашно-чревни нарушения		
Болка в корема	0,98 %	1,08 %
Сухота в устата	2,09 %	0,82 %
Гадене	1,07 %	1,14 %
Психични нарушения		
Сомнолентност	9,63 %	5,00 %
Респираторни, гръдни и медиастинални 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 изпитвания показват, че обичайните дейности не се повлияват в препоръчаните дневни дози при здрави млади доброволци.

Педиатрична популация

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

Нежелани реакции (WHO-ART)	Цетиризин 10 mg (n=1656)	Плацебо (n=1294)



Стомашно-чревни нарушения Диария	1,0 %	0,6 %
Психични нарушения Сомнолентност	1,8 %	1,4 %
Респираторни нарушения, гръдни и медиастинални нарушения Ринит	1,4 %	1,1 %
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение Умора	1,0 %	0,3 %

Пост-маркетингов опит

В допълнение към нежеланите реакции, наблюдавани по време на клиничните изпитвания и изброени по-горе, следните нежелани реакции са докладвани като постмаркетингов опит.

Нежелани лекарствени реакции са представени съгласно MedDRA системно-органични класове и по оценената честота въз основа на постмаркетинговия опит.

Честотите са представени както следва: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$); много редки ($< 1/10000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

Нарушения на кръвта и лимфната система

Много редки: тромбоцитопения

Нарушения на имунната система

Редки: свръхчувствителност

Много редки: анафилактичен шок

Нарушения на метаболизма и храненето

С неизвестна честота: повишен апетит

Психични нарушения

Нечести: тревожност

Редки: агресивност, обърканост, депресия, халюцинации, безсъние

Много редки: тикове

С неизвестна честота: суицидна идеация, кошмари

Нарушения на нервната система

Нечести: парестезия

Редки: конвулсии

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

С неизвестна честота: амнезия, нарушения на паметта

Нарушения на очите

Много редки: нарушение на акомодацията, замъглено зрение, окулогирация

Нарушения на ухото и лабиринта

С неизвестна честота: вертиго

Сърдечни нарушения

Много редки: тахикардия

Стомашно-чревни нарушения

Нечести: диария



Хепато-билиарни нарушения

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

С неизвестна честота: хепатит

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Нечести: пруритус, зачервяване

Редки: уртикария

Много редки: ангионевротичен едем, фиксиран лекарствен обрив

С неизвестна честота: остра генерализирана екзантематозна пустулоза

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

С неизвестна честота: артралгия

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Много редки: дизурия, енуреза

С неизвестна честота: задръжка на урина

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Нечести: астения, неразположение

Редки: оток

Изследвания

Редки: повишаване на теллото

Описание на избрани нежелани реакции

След прекратяване на цетиризин са съобщени пруритус (силен сърбеж) и / или уртикария.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев” № 8

1303 София

Тел.: +35 928903417

уебсайт: www.bda.bg

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, замайване, умора, главоболие, неразположение, мидриаза, пруритус, безпокойство, седирание, сомнолентност, ступор, тахикардия, тремор и задръжка на урина.

Действия при предозиране

Няма специфичен антидот на цетиризин.

В случай на предозиране се препоръчва симптоматично или поддържащо лечение. Може да се направи стомашна промивка скоро след поглъщане на лекарството. Цетиризин не се елиминира ефективно при хемодиализа.



5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антихистамини за системно приложение, пиперазинови производни, АТС код: R06A E07

Механизъм на действие

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

Фармакодинамични ефекти

В допълнение към своя анти-H₁ ефект, цетиризин показва анти-алергично 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.

Клинична ефикасност и безопасност

Изпитванията 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 изяснена.

В 6-седмично плацебо контролирано изпитване 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 изпитване доказва безопасността на приложение на цетиризин при алергични пациенти с лека до умерена астма.

В плацебо контролирано изпитване цетиризин, прилаган във висока дневна доза от 60 mg в продължение на 7 дни, не причинява статистически значимо удължаване на QT-интервала.

При препоръчваната доза цетиризин показва, че подобрява качеството на живот на пациентите с целогодишни и сезонни алергични ринити.

Педиатрична популация

В 35-дневно изпитване при деца на възраст от 5 до 12 години, 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.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

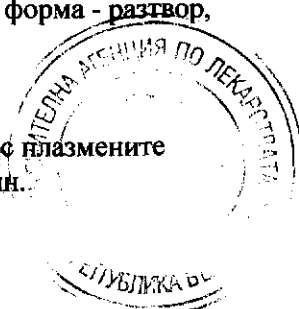
Пиковата плазмена концентрация при стационарно състояние е приблизително 300 ng/ml и се достига след $1,0 \pm 0,5$ h. Разпределението на фармакокинетичните параметри като пиковата плазмена концентрация (C_{max}) и площта под кривата (AUC) е унимодално.

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

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

Разпределение

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.



Биотрансформация

Цетиризин не претърпява значителен метаболизъм при първото преминаване през черния дроб.

Елиминиране

Терминалният полуживот е приблизително 10 часа и не се наблюдава кумулиране на цетиризин след прием на дневни дози от 10 mg в продължение на 10 дни. Около две трети от дозата се екскретира непроменена в урината.

Линейност/нелинейност

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

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).

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 плазмения 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 има придружаващо бъбречно увреждане.

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. Намаляването на клирънса при доброволци в старческа възраст се предполага, че се дължи на намаляване на бъбречната функция.

Педиатрична популация: Полуживотът на цетиризин е около 6 часа при деца на възраст 6-12 години и 5 часа при деца на възраст 2-6 години. При бебета и малки деца на възраст от 6 до 24 месеца, той е намален до 3,1 часа.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хората на база конвенционалните фармакологични изпитвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, карциногенен потенциал, репродуктивна токсичност.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

- Глицерол
- Пропиленгликол
- Захарин натрий
- Метил парахидроксибензоат (E218)
- Пропил парахидроксибензоат (E216)
- Натриев ацетат
- Ледена оцетна киселина
- Пречистена вода



6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

Краен продукт: 5 години.
След първото отваряне: 3 месеца

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква особени условия за съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Тъмна стъклена бутилка (тип III Ph. Eur.) съдържаща обеми от 10, 15 или 20 ml с капкомер от бял полиетилен с ниска плътност затворен с бяла полипропиленова, „защитена от деца“ запушалка.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.
Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

UCB Pharma GmbH
Alfred-Nobel-Str. 10
40789 Monheim
Германия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20020794

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

Дата на първа регистрация: 21.06.1994
Дата на последно подновяване: 09.05.2013

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

04/2019

