

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Летизен 10 mg филмирани таблетки
Letizen 10 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 10 mg цетиризинов дихидрохлорид (*cetirizine dihydrochloride*), еквивалентен на 8,42 mg цетиризин (*cetirizine*).

Помощни вещества с известно действие:
лактоза: 72 mg/таблетка

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Таблетките са бели, кръгли, леко двойноизпъкнали с делителна черта от едната страна. Делителната черта не е предназначена за счупване на таблетката.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Цетиризинов дихидрохлорид 10 mg филмирани таблетки са показани при възрастни и деца над 12-годишна възраст:

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

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

10 mg веднъж дневно (1 таблетка).

Специални популации

Старческа възраст:

Данните не предполагат необходимост от 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 (CL_{cr}). CL_{cr} (ml/min) може да се определи от серумния креатинин (mg/dl) с помощта на следната формула:

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20010831
Разрешение №	
BG/MA/MP -	63287 / 09-08-2023
Одобрение №	



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

Адаптиране на дозата при възрастни с нарушена бъбречна функция

Група	Креатининов клирънс (ml/min)	Доза и честота на прилагане
Нормална	≥ 90	10 mg веднъж дневно
Лека	60 - 90	10 mg веднъж дневно
Умерена	30 - 60	5 mg веднъж дневно
Тежка	15 - ≤ 30 не изискващо диализа	5 mg веднъж на 2 дни
Пациенти в краен стадий на бъбречна недостатъчност и пациенти на диализа	≤ 15 изискващо диализа	противопоказан

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 Пациенти с умерено до тежко бъбречно увреждане).

Педиатрична популация

Препоръчителната доза за юноши над 12-годишна възраст е 10 mg веднъж дневно. Този продукт не е показан за деца под 12-годишна възраст.

При педиатрични пациенти с бъбречни увреждания дозата трябва да се адаптира индивидуално въз основа на бъбречния клирънс, възрастта и теглото на пациента.

Начин на приложение

Таблетките трябва да се приемат с чаша течност.

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 крайна степен на бъбречно заболяване и eGFR (приблизителна скорост на гломерулна филтрация) под 15 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 простатата), тъй като цетиризин може да увеличи риска от задръжка на урина.

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

Отговорът към тестовете за кожни алергии се инхибират от антихистамините и е несъществен 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 приложението на филмирани таблетки при деца под 12-годишна възраст, тъй като таблетната форма не позволява точно адаптиране на дозата.

Специални предупреждения за някои от помощните вещества

Филмираните таблетки съдържат лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозно-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 псевдоефедрин или теофилин (400 mg дневно).

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

При чувствителни пациенти, едновременната употреба с алкохол и 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. 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.

Кърмене

Цетиризин преминава в кърмата. Не може да се изключи риск от нежелани реакции при кърмачета.

Цетиризин се отделя в кърмата в концентрации, представляващи 25% до 90 % от тези, измерени в плазмата, в зависимост от вземане на проба след приложението. Затова трябва да се внимава, когато се предписва на цетиризин при кърмещи жени.

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 препоръчителната 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 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.

- *Списък на НЛР*

Повече от 3 200 пациенти, приемащи цетиризин, са включени в двойно-слепи контролирани клинични 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 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	1,63 %	0,95 %
Умора		
Нарушения на нервната 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, гръдни и медиастинални нарушения	1,29 %	1,34 %
Фарингит		

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.



Пост-маркетингов 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 пост-маркетингов опит.

Нежелани реакции са описани в съответствие с MedDRA системно-органен клас и честота на оценява въз основа на опита след пускането на пазара. Честотата е определена, както следва:

- Много чести ($\geq 1/10$),
- Чести ($\geq 1/100$ до $<1/10$),
- Нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $<1/100$);
- Редки ($\geq 1/10\ 000$ до $<1/1000$),
- Много редки ($<1/10\ 000$),
- С неизвестна честота (не може да бъде оценена от наличните данни)

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, увреждане на паметта

Нарушения на очите:

Много редки: нарушение на акомодацията, замъглено зрение, окулогирация

Нарушения на ухото и лабиринта

С неизвестна честота: вертиго

Сърдечни нарушения:

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, обрив



Редки: уртикария
Много редки: ангионевротичен едем, фиксиран лекарствен обрив
С неизвестна честота: остра генерализирана екзантематозна пустулоза

Нарушения на мускулно-скелетна система и съединителната тъкан:
С неизвестна честота: артралгия, миалгия

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

Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев” № 8
1303 София
Тел.: +359 2 890 3417
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, замаяване, умора, главоболие, неразположение, мидриаза, пруритус, безпокойство, седиране, 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: антихистамини за системно приложение, АТС код R06A07

Механизъм на действие



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.

Фармакодинамични ефекти

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.

Клинична ефикасност и безопасност

Проучванията при здрави доброволци показват, че цетиризин в дози от 5 mg и 10 mg силно инхибират обрива и зачервяването, индуцирани от много високи концентрации на хистамин в кожата, но тази връзка не е проучена.

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.

Педиатрична популация

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.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Максималната стационарна серумна концентрация 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 еднакво. 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.

Разпределение

Привидният 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 екскретират непроменена в урината.

Линейност/нелинейност

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



Специални популации:

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 mg 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.

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 пациента в старческа възраст, в сравнение с тези в по-млада възраст. Предполага се, че намаляването на клирънса при доброволци в старческа възраст се дължи на намаляване на бъбречната функция.

Педиатрична популация:

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 прохождащи на възраст 6-24 месеца той е понижен до 3,1 часа.

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 и токсичност за развитието.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

лактоза монохидрат
царевично нишесте
повидон
магнезиев стеарат

Филмово покритие

Лактоза монохидрат
хипромелоза
титанов диоксид (E171)
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.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

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

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

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания за изхвърляне.

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Reg. № 20010831

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

Дата на първо разрешаване: 26.07.2001

Дата на последно подновяване: 23.04.2012

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

