

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Letizen 10 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține diclorhidrat de cetirizină 10 mg, echivalent cu cetirizină 8,42 mg.

Excipient cu efect cunoscut: fiecare comprimat filmat conține lactoză monohidrat 75 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat.

Comprimate filmate rotunde, biconvexe de culoare albă, prevăzute cu linie mediană pe una din fețe.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Diclorhidratul de cetirizină 10 mg comprimate filmate este indicat la adulți și copii cu vârsta de peste 6 ani:

- în ameliorarea simptomelor nazale și oculare din rinitele alergice sezoniere și nesezoniere.
- în ameliorarea simptomelor urticariei idiopatice cronice.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

10 mg o dată pe zi (1 comprimat).

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

La vârstnici, în cazul funcției renale normale, doza nu trebuie ajustată.

Însuficiență renală

În cazul insuficienței renale, nu există date disponibile pentru determinarea raportului eficacitate/siguranță. Întrucât cetirizina este excretată în principal la nivel renal (vezi pct. 5.2), în cazurile în care nu poate fi utilizat un tratament alternativ, intervalele de administrare ale dozelor trebuie individualizate în concordanță cu funcția renală. Ajustarea dozelor se face conform indicațiilor

din tabelul de mai jos. Este necesară estimarea clearance-ului creatininei (CL_{cr}) în ml/min. CL_{cr} (ml/min) poate fi determinat din valoarea creatininemiei (mg/dl) după formula:

$$CL_{cr} = \frac{[140 - \text{vârsta(ani)}] \times \text{greutate corporală (kg)}}{72 \times \text{creatinemie (mg/dl)}} \quad (\times 0.85 \text{ pentru femei})$$

Ajustarea dozelor la pacienții adulți cu insuficiență renală.

Funcție renală	Clearance-ul creatininei (ml/min)	Doze și intervalul dintre doze
Normală	≥ 80	10 mg o dată pe zi
Insuficiență renală ușoară	50 – 79	10 mg o dată pe zi
Insuficiență renală moderată	30 – 49	5 mg o dată pe zi
Insuficiență renală severă	30	5 mg la interval de 2 zile
Insuficiență renală în stadiul terminal	10	Contraindicat
Pacienți sub dializă		

Insuficiență hepatică

În cazul unei insuficiențe hepatice singulare, nu este necesară ajustarea dozei. La pacienții cu insuficiență hepatică și insuficiență renală este necesară ajustarea dozei (vezi tabelul *Ajustarea dozelor la pacienții adulți cu insuficiență renală*).

Copii și adolescenți

Utilizarea formei farmaceutice de comprimat filmat nu este recomandată la copiii cu vârsta sub 6 ani, deoarece nu permite adaptarea dozelor.

Copii cu vârsta de la 6 ani până la 12 ani: 5 mg de două ori pe zi (o jumătate de comprimat de două ori pe zi).

Adolescenți cu vârsta peste 12 ani: 10 mg o dată pe zi (1 comprimat).

La copiii cu insuficiență renală, doza trebuie ajustată individual, luând în considerare clearance-ul renal, vârsta și greutatea corporală a pacientului.

Mod de administrare

Comprimatele trebuie administrate cu un pahar cu apă.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă, la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1, la hidroxizină sau la oricare dintre derivații de piperazină.

Pacienții cu insuficiență renală cu clearance-ul creatininei sub 10 ml/min.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

La administrarea dozelor recomandate, nu s-au observat interacțiuni semnificative clinic cu alcoolul etilic (pentru alcoolemie de 0,5 g/l). Totuși, se recomandă precauție la administrarea concomitentă de alcool etilic.

Este necesară prudență în cazul pacienților cu factori de risc de retenție urinară (de exemplu, în caz de leziune a măduvei spinării, hiperplazie de prostată), deoarece cetirizina poate crește acest risc.

Se recomandă precauție la pacienții cu epilepsie și la cei cu risc de convulsii.

Răspunsul la testele cutanate pentru alergie este inhibat de antihistaminice și înainte de efectuarea acestora, este necesară o pauză de trei zile fără tratament.

Letizen conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

La întreruperea tratamentului cu cetirizină, pot să apară prurit și/sau urticarie, chiar dacă aceste simptome nu au fost prezente înainte de inițierea tratamentului. În unele cazuri, simptomele pot fi intense și pot necesita reluarea tratamentului. Simptomele ar trebui să dispară la reluarea tratamentului.

Copii și adolescenți

Utilizarea comprimatului filmat nu este recomandată la copiii cu vârsta mai mică de 6 ani, deoarece această formulare nu permite adaptarea adecvată a dozei.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Datorită profilului farmacocinetic, farmacodinamic și de toleranță al cetirizinei, nu se așteaptă interacțiuni medicamentoase.

În studiile de interacțiune medicamentoasă, în special cu pseudoefedrina sau teofilina (400 mg/zi), nu au fost raportate interacțiuni farmacodinamice sau farmacocinetice semnificative.

Nivelul absorbției cetirizinei nu este afectat de administrarea de alimente, cu toate că viteza absorbției este scăzută.

La pacienții cu sensibilitate cunoscută, utilizarea concomitentă de alcool etilic și a altor medicamente cu efect deprimant asupra SNC poate determina scăderea suplimentară a vigilenței și afectarea performanței, deși cetirizina nu potențează efectul alcoolului (niveluri sanguine de 0,5 g/l).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

În cazul cetirizinei, datele colectate prospectiv privind rezultatele sarcinii nu sugerează un potențial de toxicitate maternă sau fetală/embrionară mai mare decât normalul. Studiile la animale nu au arătat efecte directe sau indirecte asupra sarcinii, dezvoltării embrionare/fetale, travaliului sau a dezvoltării postnatale. Se recomandă precauție la prescrierea cetirizinei la femeile însărcinate.

Alăptarea

Cetirizina se excretă în laptele uman în concentrații reprezentând 25% la 90% din cele măsurate în plasmă, în funcție de momentul de prelevare după administrare. Prin urmare, este necesară prudența atunci când se prescrie cetirizină la femei care alăptează.

Fertilitatea

Sunt disponibile date limitate cu privire la fertilitatea umană, dar nu a fost identificat niciun motiv de îngrijorare referitor la siguranță.

Datele de la animale nu indică vreun motiv de îngrijorare referitor la siguranță pentru reproducerea umană.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Determinările asupra capacității de a conduce vehicule, de a folosi utilaje și asupra latenței somnului nu au arătat efecte clinice relevante, la doza recomandată de 10 mg.

Totuși, pacienții care prezintă somnolență trebuie să se abțină de la conducerea vehiculelor, de la angajarea în activități potențial periculoase sau manipularea de utilaje. Ei nu trebuie să depășească

doza recomandată și trebuie să ia în considerare reacția personală la acest medicament.

4.8 Reacții adverse

Studii clinice

- Prezentare generală

Studiile clinice au arătat că cetirizina, la dozele recomandate, determină efecte adverse de mică intensitate asupra sistemului nervos central, incluzând somnolență, fatigabilitate, amețeli și cefalee. În unele cazuri, au fost raportate reacții paradoxale, de stimulare a SNC.

Cu toate că cetirizina este un antagonist selectiv al receptorilor periferici H₁ și are o slabă activitate anticolinergică, în cazuri izolate, au fost raportate disurie, tulburări vizuale de acomodare și xerostomie.

Au fost raportate cazuri de tulburări ale funcției hepatice, cu creșterea nivelului enzimelor hepatice și a bilirubinemiei. În majoritatea cazurilor, tulburările dispar la întreruperea tratamentului cu diclorhidrat de cetirizină.

Reacții adverse (sub formă tabelară)

Studiile clinice controlate dublu-orb sau studiile de farmacologie clinică cu cetirizină și placebo sau alte antihistaminice în doze clinice recomandate (cu cetirizină 10 mg pe zi), pentru care au fost disponibile date de siguranță documentate, au inclus peste 3200 subiecți.

Din analiza datelor studiilor clinice controlate cu cetirizină 10 mg și placebo, au fost raportate următoarele reacții adverse, cu o frecvență de apariție de cel puțin 1%:

Reacție adversă (WHO-ART)	Cetirizină 10 mg (n= 3260)	Placebo (n = 3061)
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>		
Fatigabilitate	1,63 %	0,95 %
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>		
Amețeli	1,10 %	0,98 %
Cefalee	7,42 %	8,07 %
<i>Tulburări gastrointestinale</i>		
Durere abdominală	0,98 %	1,08 %
Xerostomie	2,09 %	0,82 %
Greață	1,07 %	1,14 %
<i>Tulburări psihice</i>		
Somnolență	9,63 %	5,00 %
<i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</i>		
Faringită	1,29 %	1,34 %

Cu toate că frecvența statistică a somnolenței a fost mai mare decât placebo, intensitatea acesteia a fost ușoară până la moderată în majoritatea cazurilor. Testele obiective efectuate în alte studii cu voluntari tineri, sănătoși, au demonstrat că activitatea zilnică obișnuită nu a fost afectată, în cazul administrării dozelor zilnice recomandate.

Copii și adolescenți

Reacțiile adverse cu frecvență de apariție de peste 1 % la copii cu vârste de la 6 luni până la 12 ani, incluși în studiile clinice sau de farmacologie clinică controlate cu placebo, sunt:

Reacție adversă (WHO-ART)	Cetirizină 10 mg (n= 3260)	Placebo (n = 3061)
--------------------------------------	---------------------------------------	-------------------------------

<i>Tulburări gastro-intestinale</i>		
Diaree	1,0 %	0,6 %
<i>Tulburări psihice</i>		
Somnolență	1,8 %	1,4 %
<i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</i>		
Rinită	1,4 %	1,1 %
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>		
Fatigabilitate	1,0 %	0,3 %

Experiența de după punerea pe piață

În plus față de reacțiile adverse din studiile clinice de mai sus, au mai fost raportate cazuri izolate apărute după punerea pe piață a medicamentului.

Reacțiile adverse sunt descrise în funcție de sisteme, clasă de organe MedDRA și de frecvența estimată pe baza experienței de după punerea pe piață a medicamentului.

Frecvențele de apariție sunt definite ca: mai puțin frecvente: $\geq 1/1000$ până la $1/100$; rare: $\geq 1/10000$ până la $1/1000$, foarte rare: $1/10000$, frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile).

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tulburări hematologice și limfatice

Foarte rare: trombocitopenie

Tulburări ale sistemului imunitar

Rare: hipersensibilitate

Foarte rare: șoc anafilactic

Tulburări metabolice și de nutriție

Frecvență necunoscută: creșterea apetitului alimentar.

Tulburări psihice

Mai puțin frecvente: agitație

Rare: agresivitate, confuzie, depresie, halucinații, insomnie

Foarte rare: ticuri

Frecvență necunoscută: ideeație suicidală, coșmaruri.

Tulburări ale sistemului nervos

Mai puțin frecvente: paretezii

Rare: convulsii,

Foarte rare: disgeuzie, sincopă, tremor, distonie, diskinezie

Frecvență necunoscută: amnezie, tulburări de memorie.

Tulburări oculare

Foarte rare: tulburări de acomodare, tulburări de focalizare, crize oculogire

Tulburări acustice și vestibulare

Frecvență necunoscută: vertij.

Tulburări cardiace

Rare: tahicardie

Tulburări gastro-intestinale

Mai puțin frecvente: diaree

Tulburări hepatobiliare

Rare: tulburări ale funcției hepatice (creșterea nivelului transaminazelor, fosfatazei alcaline, γ -GT și bilirubinei)

Frecvență necunoscută: hepatită.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Mai puțin frecvente: prurit, rash

Rare: urticarie

Foarte rare: angioedem, erupție medicamentoasă

Frecvență necunoscută: pustuloză exantematică acută generalizată.

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

Frecvență necunoscută: artralgie.

Tulburări renale și ale căilor urinare

Foarte rare: disurie, enurezis

Frecvență necunoscută: retenție urinară.

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Mai puțin frecvente: astenie, stare generală de rău

Rare: edeme

Investigații diagnostice

Rare: creșterea greutateii corporale.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

După întreruperea tratamentului cu cetirizină, au fost raportate pruritul (mâncărime intensă) și/sau urticaria.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

4.9 Supradozaj

Simptome

Simptomele observate după o supradoză de cetirizină sunt asociate în principal cu efectele asupra sistemului nervos central sau cu efectul anticolinergic.

Reacțiile adverse raportate după administrarea unei doze de 5 ori mai mare decât doza zilnică recomandată au fost: confuzie, diaree, amețeli, fatigabilitate, cefalee, stare de rău, midriază, prurit, neliniște, sedare, somnolență, stupor, tahicardie, tremor și retenție urinară.

Tratament

Pentru cetirizină nu există antidot specific.

În caz de supradozaj, se recomandă tratament simptomatic și de susținere. Dacă ingestia supradozei este recentă, se poate lua în considerare lavajul gastric.

Cetirizina nu este îndepărtată eficient prin hemodializă.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antihistaminice sistemice, derivați de piperazină, codul ATC: R06AE07.

Mecanism de acțiune

La om, cetirizina, un metabolit al hidroxizinei, este un antagonist puternic și selectiv al receptorilor H₁ periferici. Studiile *in vitro* de legare la receptori nu au arătat afinitate măsurabilă pentru alți receptori în afară de H₁.

Efecte farmacodinamice

În plus față de efectul antiH₁, cetirizina a prezentat activități antialergice: la doză de 10 mg o dată sau de două ori pe zi, inhibă faza tardivă de chemotactism a eozinofilelor, la nivel cutanat și la nivelul țesutului conjunctiv, la subiecți atopici supuși testelor de provocare la alergeni.

Eficacitate și siguranță clinică

Studiile efectuate la voluntari sănătoși arată că cetirizina, în doze de 5 și 10 mg, inhibă puternic reacțiile cutanate alergice induse de către concentrații foarte mari de histamină în piele, dar nu este stabilită o corelație doză/eficacitate.

Într-un studiu de șase săptămâni, controlat cu placebo, la 186 pacienți cu rinită alergică și astm bronșic ușor până la moderat, cetirizina 10 mg administrată o dată pe zi a îmbunătățit simptomele de rinită și nu a modificat funcția pulmonară. Acest studiu susține siguranța administrării cetirizinei la pacienții alergici cu astm bronșic ușor până la moderat.

Într-un studiu controlat cu placebo, cetirizina administrată în doză zilnică mare de 60 mg, timp de șapte zile nu a determinat o prelungire statistic semnificativă a intervalului QT.

La doza recomandată, cetirizina a demonstrat că îmbunătățește calitatea vieții pacienților cu rinită alergică perenă și sezonieră.

Copii și adolescenți

Într-un studiu de 35 de zile la copii cu vârste cuprinse între 5 și 12 ani, nu s-a constatat toleranță la efectul antihistaminic (suprimarea reacțiilor alergice cutanate) determinat de cetirizină. După întreruperea tratamentului cu cetirizină după administrarea de doze repetate, reactivitatea cutanată normală la histamină revine în decurs de 3 zile.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Concentrațiile plasmatice stabile maxime sunt de aproximativ 300 ng/ml și sunt atinse la 1,0 ± 0,5 ore după administrare. Distribuția parametrilor farmacocinetici, cum sunt concentrația plasmatică maximă (C_{max}) și aria de sub curba concentrației în funcție de timp (ASC), are caracter unimodal. Nivelul absorbției cetirizinei nu este modificat de administrarea de alimente, cu toate că viteza absorbției este scăzută. Nivelul biodisponibilității este același la toate formele farmaceutice: soluție, capsule sau comprimate.

Distribuție

Volumul aparent de distribuție este de 0,50 l/kg. Legarea cetirizinei de proteinele plasmatice este de 93 ± 0,3 %. Cetirizina nu modifică legarea warfarinei de proteinele plasmatice.

Metabolizare

Cetirizina nu prezintă un metabolism marcat la primul pasaj hepatic.

Eliminare

Timpul de înjumătățire prin eliminare este de aproximativ 10 ore și după administrarea de cetirizină în doze de 10 mg timp de 10 zile, nu a fost observată acumulare. Aproximativ 2/3 din doză este excretată sub formă nemodificată prin urină.

Liniaritate/non-liniaritate

Cetirizina prezintă o cinetică liniară în intervalul de dozare 5 mg până la 60 mg.

Insuficiență renală: farmacocinetica medicamentului a fost similară la pacienții cu insuficiență renală ușoară (clearance-ul creatininei peste 40 ml/min) și la voluntarii sănătoși. La pacienții cu insuficiență renală moderată, timpul de înjumătățire a crescut de 3 ori și clearance-ul a scăzut cu 70 % comparativ cu voluntarii sănătoși.

La pacienții cu hemodializă (clearance-ul creatininei sub 7 ml/min) la care s-a administrat o doză unică de cetirizină de 10 mg, timpul de înjumătățire a crescut de 3 ori și clearance-ul a scăzut cu 70 %, comparativ cu pacienții cu funcție renală normală.

Cetirizina se elimină într-o proporție mică prin hemodializă. Pacienții cu insuficiență renală moderată sau severă necesită ajustarea dozelor (vezi pct. 4.2).

Insuficiență hepatică: la pacienții cu boli hepatice cronice (hepatocelulară, colestatică și ciroză biliară) la care s-a administrat o doză unică de cetirizină de 10 sau 20 mg, timpul de înjumătățire a crescut cu 50 %, iar clearance-ul a scăzut cu 40 %, comparativ cu pacienții cu funcție hepatică normală.

Ajustarea dozelor este necesară numai la pacienții cu insuficiență hepatică asociată cu insuficiență renală.

Vârstnici: după administrarea unei doze orale unice de 10 mg, timpul de înjumătățire a crescut cu aproximativ 50 % și clearance-ul a scăzut cu aproximativ 40 % la 16 voluntari vârstnici, față de pacienți mai tineri. Scăderea clearance-ului cetirizinei la voluntarii vârstnici pare asociată scăderii funcției renale.

Copii și adolescenți: timpul de înjumătățire al cetirizinei a fost de aproximativ 6 ore la copiii cu vârsta între 6 și 12 ani și de 5 ore la copiii cu vârsta între 2 și 6 ani, iar la copiii mici și sugarii cu vârsta între 6 și 24 luni, a fost scăzut la 3,1 ore.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat nici un risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, carcinogenitatea, toxicitatea asupra funcției de reproducere.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu:

Lactoză monohidrat

Amidon de porumb

Povidonă

Stearat de magneziu

Film:

Opadry 33 G 28707^{*)}

^{*)} Compoziția Opadry 33 G 28707: amestec de lactoză monohidrat, hipromeloză 6 cP, dioxid de titan (E 171), macrogol 3000, triacetat de glicerol.

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

5 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 30°C, în ambalajul original.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 2 blistere din PVC/Al a 10 comprimate filmate.

Cutie cu un blister din PVC/Al a câte 10 comprimate filmate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Fără cerințe speciale la eliminare.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

11926/2019/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Iunie 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iunie 2019