

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Zyrtec 10 mg/ml perorální kapky, roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml roztoku perorálních kapek obsahuje cetirizini dihydrochloridum 10 mg, 1 kapka roztoku obsahuje cetirizini dihydrochloridum 0,5 mg.

Pomocné látky se známým účinkem:

- jeden ml roztoku obsahuje 1,35 mg methylparabenu
- jeden ml roztoku obsahuje 0,15 mg propylparabenu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Perorální kapky, roztok.

Čirý, bezbarvý roztok s mírně nasládlou chutí a hořkou příchutí.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Perorální kapky, roztok cetirizin-dihydrochloridu 10 mg/ml, jsou indikovány k léčbě dospělých a pediatrických pacientů od 2 let věku:

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

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

10 mg jednou denně (20 kapek).

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, kdy nelze použít alternativní léčbu, upraveny intervaly dávek individuálně podle renální funkce. Podle

následující tabulky nastavte dávkování dle uvedených informací. Aby bylo možné tuto tabulku použít, je třeba u pacienta stanovit clearance kreatininu (CL_{cr}) v ml/min. Hodnotu CL_{cr} (ml/min) lze určit ze stanoveného sérového kreatininu (mg/dl) pomocí následujícího vzorce:

$$CL_{cr} = \frac{[140 - \text{věk (v letech)}] \times \text{hmotnost (kg)}}{72 \times \text{kreatinin v séru (mg/dl)}} \quad (\times 0,85 \text{ pro ženy})$$

Úprava dávkování pro dospělé pacienty s poruchou funkce ledvin

Skupina	Clearance kreatininu (ml/min)	Dávkování a frekvence
Normální funkce ledvin	≥ 80	10 mg jednou denně
Mírná porucha funkce ledvin	50–79	10 mg jednou denně
Středně závažná porucha funkce ledvin	30–49	5 mg jednou denně
Závažná porucha funkce ledvin	< 30	5 mg jednou za 2 dny
Konečné stádium onemocnění ledvin-dialyzovaní pacienti	< 10	kontraindikováno

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 „Porucha funkce ledvin“ výše).

Pediatrická populace

Děti ve věku od 2 do 6 let: 2,5 mg dvakrát denně (5 kapek 2x denně).

Děti ve věku od 6 do 12 let: 5 mg dvakrát denně (10 kapek 2x denně).

Dospívající starší 12 let: 10 mg denně (20 kapek).

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

Způsob podání

Kapky se podávají perorálně – buď nakapané na lžičku, nebo zředěné vodou ve sklenici. V případě, že se používá naředěný roztok, je zvláště u dětí důležité naředit kapky pouze takovým množstvím vody, aby mohl pacient vypít (spolknout) celý objem roztoku najednou. Naředěný roztok se užívá ihned.

4.3 Kontraindikace

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

Pacienti se závažnou poruchou funkce ledvin s clearance kreatininu pod 10 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. míšní léze, hyperplazie prostaty), protože cetirizin může zvyšovat riziko retence moči.

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

Methylparaben a propylparaben mohou způsobit alergické reakce (pravděpodobně opožděné).

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

Přípravek se nedoporučuje podávat kojencům a batolatům mladším než 2 roky.

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 interakčních studií typu „lék-lék“, zvláště s pseudoefedrinem nebo s theofylinem v dávce 400 mg/den, nebyly prokázány ani farmakodynamické, ani 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 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 bolesti hlavy. V některých případech byla hlášena paradoxní stimulace CNS.

Přestože je cetirizin selektivní antagonist periferálních 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-ART)	Cetirizin 10 mg (n = 3260)	Placebo (n = 3061)
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		
Únava	1,63 %	0,95 %
Poruchy nervového systému		
Závratě	1,10 %	0,98 %
Bolest hlavy	7,42 %	8,07 %
Gastrointestinální poruchy		
Bolest břicha	0,98 %	1,08 %
Sucho v ústech	2,09 %	0,82 %
Nauzea	1,07 %	1,14 %
Psychiatrické poruchy		
Somnolence	9,63 %	5,00 %
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		
Faryngitida	1,29 %	1,34 %

Přestože byla somnolence statisticky čtenější než ve skupině placeba, jednalo se ve většině případů o mírnou až středně závažnou 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 účinky (WHO-ART)	Cetirizin (n = 1656)	Placebo (n = 1294)
Gastrointestinální poruchy		
Průjem	1,0 %	0,6 %
Psychiatrické poruchy		
Somnolence	1,8 %	1,4 %
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		
Rinitida	1,4 %	1,1 %
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		

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 zkušeností po uvedení přípravku na trh.

Frekvence jsou definovány následovně: Velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Poruchy krve a lymfatického systému
velmi vzácné: trombocytopenie.

Poruchy imunitního systému
vzácné: hypersenzitivita
velmi vzácné: anafylaktický šok.

Poruchy metabolismu a výživy
není známo: zvýšená chuť k jídlu.

Psychiatrické poruchy
méně časté: agitovanost
vzácné: agrese, zmatenost, deprese, halucinace, insomnie
velmi vzácné: tiky
není známo: sebevražedné myšlenky, noční můry.

Poruchy nervového systému
méně časté: parestezie
vzácné: konvulze
velmi vzácné: dysgeuzie, synkopa, tremor, dystonie, dyskineze
není známo: amnézie, zhoršení paměti.

Poruchy oka
velmi vzácné: porucha akomodace, rozmazané vidění, okulogyrie.

Poruchy ucha a labyrintu
není známo: vertigo.

Srdeční poruchy
vzácné: tachykardie.

Gastrointestinální poruchy
méně časté: průjem.

Poruchy jater a žlučových cest
vzácné: abnormální funkce jater (zvýšené hodnoty transaminázy, alkalické fosfatázy, γ -GT a bilirubinu)
není známo: hepatitida.

Poruchy kůže a podkožní tkáň

méně časté: pruritus, vyrážka
vzácné: kopřivka
velmi vzácné: angioneurotický edém, fixní lékový exantém
není známo: akutní generalizovaná exantematózní pustulóza.

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně
není známo: artralgie.

Poruchy ledvin a močových cest
velmi vzácné: dysurie, enuréza
není známo: retence moči.

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace
méně časté: astenie, malátnost
vzácné: edém.

Vyšetření
vzácné: 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: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek.

4.9 Předávkování

Příznaky

Příznaky 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, rozšíření zornic, svědění, 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. Výplach žaludku může být zvážen, 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 H_1 receptorů. Studie vázání na receptory *in vitro* neprokázaly žádnou jinou měřitelnou afinitu než pro H_1 receptory.

Farmakodynamické účinky

Kromě jeho anti- H_1 účinků bylo u cetirizinu také prokázáno antialergické působení: při dávce 10 mg jednou nebo dvakrát denně inhibuje pozdní fázi průniku eozinofilů 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 mírným až středně těžkým astmatem, vedla 10 mg dávka cetirizinu jednou denně ke zlepšení symptomů rinitidy a neovlivnila plicní funkce. Tato studie podporuje bezpečnost podávání cetirizinu alergickým pacientům s mírným 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 mírnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu vyšší než 40 ml/min) podobná jako u zdravých dobrovolníků. U pacientů se středně závažnou 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 závažnou nebo závažnou 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 subjekty k 50% prodloužení poločasu a ke 40% snížení clearance.

Úprava dávkování je nezbytná pouze u pacientů s poruchou funkce jater, kteří současně trpí i poruchou 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 toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Glycerol 85%, propylenglykol, sodná sůl sacharinu, methylparaben (E218), propylparaben (E216), trihydrát octanu sodného, kyselina octová 99%, čištěná voda.

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

5 let

Po prvním otevření: 3 měsíce

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Skleněná hnědá lahvička (typu III Ph. Eur.) obsahující 20 ml roztoku, s kapacím uzávěrem z bílého LDPE a vrchním PP dětským bezpečnostním uzávěrem.

Upozornění:

Text na lahvičce je v cizím jazyce. Překlad textu je uveden v Příbalové informaci.

V členské zemi, ze které je přípravek dovážen se přípravek nazývá „Zyrtec 10 mg/ml gotas orales en solució“. Tento název je uveden na lahvičce.

6. 6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

UCB Pharma, S.A.
Plaza de Manuel Gómez Moreno, s/n,
Edificio Bronce, Planta 5,
28020 Madrid
Španělsko

Souběžný dovozce:

Pharmedex s.r.o., Lisabonská 799/8, Vysočany, 190 00 Praha 9, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

24/1030/92-S/C/PI/034/19

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

16. 7. 2020

10. DATUM REVIZE TEXTU

16. 7. 2020