

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Zodac 10 mg/ml perorální kapky, roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml roztoku obsahuje 10 mg cetirizin-dihydrochloridu, 1 kapka roztoku obsahuje 0,5 mg cetirizin-dihydrochloridu.

Pomocné látky se známým účinkem:

Jeden ml roztoku obsahuje 1,35 mg methylparabenu, 0,15 mg propylparabenu a 350 mg propylenglykolu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Perorální kapky, roztok.

Popis přípravku: čirý, bezbarvý až slabě nažloutlý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

U dospělých a pediatrických pacientů ve věku od 2 let:

- cetirizin je indikován pro zmírnění nosních a očních symptomů sezónní a celoroční alergické rinitidy,
- cetirizin je indikován pro zmírnění symptomů chronické idiopatické kopřivky.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

10 mg jednou denně (20 kapek).

Zvláštní populace

Starší pacienti

Na základě získaných 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. Prohlédněte si, prosím, následující tabulku a upravit 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
Konečná fáze onemocnění ledvin – pacienti na dialýze	< 15 vyžadující dialýzu	Kontraindikováno

Porucha funkce jater

U pacientů s pouze 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 ve sklenici vody. V případě, že se používá naředěný roztok, je zvláště u dětí důležité naředit kapky pouze takovým množstvím vody, aby mohl pacient vypít (spolknout) celkový objem roztoku najednou. Naředěný roztok má být užit ihned.

4.3 Kontraindikace

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

Pacienti v konečném stadiu onemocnění ledvin s eGFR (odhadovaná rychlost glomerulární filtrace) 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). Požívá-li však pacient současně alkohol, doporučuje se 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.

Odpověď na kožní testy na alergie je tlumena antihistaminiky a je třeba dodržet „wash-out period“ (období bez podávání léčiva) (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 přípravku se nedoporučuje u kojenců a batolat mladších 2 let.

Přípravek Zodac obsahuje methylparaben, propylparaben, propylenglykol a sodík. Methylparaben a propylparaben mohou způsobit alergické reakce (pravděpodobně zpožděné). Tento léčivý přípravek obsahuje 350 mg propylenglykolu v jednom ml, což odpovídá 7 g/20 ml. Současné podávání s jakýmkoli substrátem alkoholdehydrogenázy, jako je ethanol, může vyvolat závažné nežádoucí účinky u novorozenců.. Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jednom ml, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

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 statisticky významné farmakokinetické interakce.

I když dochází ke snížení rychlosti absorpce příjmem potravy, míra absorpce není při užívání s jídlem snížena.

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 nepoukazují na přímý ani nepřímý škodlivý účinek na graviditu, embryonální/fetální vývoj, porod nebo poporodní vývoj. Při předepisování těhotným ženám je však zapotřebí 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 neprokázaly 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 mají 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, závratě a bolestí hlavy. V některých případech byla hlášena paradoxní stimulace CNS.

Přestože je cetirizin selektivní antagonistu 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 pacientů, 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 účinky (WHO-ART)	Cetirizin 10 mg (n = 3 260)	Placebo (n = 3 061)
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace Únava	1,63 %	0,95 %
Poruchy nervového systému Závratě Bolest hlavy	1,10 % 7,42 %	0,98 % 8,07 %
Gastrointestinální poruchy Bolest břicha Sucho v ústech Nauzea	0,98 % 2,09 % 1,07 %	1,08 % 0,82 % 1,14 %
Psychiatrické poruchy Somnolence	9,63 %	5,00 %
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy Faryngitida	1,29 %	1,34 %

Přestože byla somnolence statisticky častější než ve skupině placeba, jednalo se ve většině případů o lehkou až středně těžkou somnolenci. Objektívni 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 1 % nebo více u dětí ve věku od 6 měsíců do 12 let, zahrnutých do klinických studií kontrolovaných placebem, jsou:

Nežádoucí účinky (WHO-ART)	Cetirizin (n = 1 656)	Placebo (n = 1 294)
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 případy nežádoucích účinků. V následující tabulce jsou shrnuty nežádoucí účinky rozdělené do orgánových skupin podle terminologie MedDRA s uvedením frekvence výskytu na základě postmarketingových zkušeností: 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):

MedDRA třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinek
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, poruchy paměti
Poruchy oka	velmi vzácné	porucha akomodace čočky, rozmazané vidění, okulogyrická krize
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 -glutamyltransferázy a bilirubinu)
	není známo	hepatitida
Poruchy kůže a podkožní tkáně	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, myalgie
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

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.

V případě, že uplynula krátká doba od požití přípravku, je vhodné zvážit výplach žaludku.

Cetirizin není účinně odstraňován dialýzou.

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. *In vitro* studie vázání na receptory neprokázaly žádnou jinou měřitelnou afinitu než pro H₁ receptory.

Farmakodynamické účinky

Kromě jeho anti-H₁ účinků bylo také u cetirizinu 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 na zdravých dobrovolnících ukazují, že cetirizin v dávkách 5 a 10 mg silně inhibuje „wheal and flare“ reakci (erupce s okolním zarudnutím) 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 rýmou a současně lehkým až středně těžkým astmatem, vedla 10mg dávka cetirizinu jednou denně ke zlepšení symptomů rýmy 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 na dětech ve věku 5 až 12 let, trvající 35 dnů, 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 $1,0 \pm 0,5$ h. 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.

Zvláštní skupiny populace

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 se zdravými 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 mají současně i poruchou funkce ledvin.

Starší pacienti

Po podání jedné perorální dávky 10 mg došlo u 16 starších pacientů v porovnání s mladšími pacienty 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 přípravku

Údaje z neklinických studií založené na konvenčních farmakologických studiích bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu, reprodukční a vývojové toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

methyylparaben (E 218)
propylparaben (E 216)
glycerol 85%
propylenglykol (E 1520)
dihydrát sodné soli sacharinu
trihydrát octanu sodného
kyselina octová 99%
čištěná voda

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Hnědá skleněná lahvička uzavřená kapátkem z LDPE, dětský bezpečnostní uzávěr (HDPE), krabička.

Hnědá skleněná lahvička uzavřená kapátkem z LDPE, dětský bezpečnostní uzávěr (PP z vnější části víčka, HDPE z vnitřní části víčka), krabička.

Hnědá skleněná lahvička uzavřená kapátkem z LDPE, dětský bezpečnostní uzávěr (PP), krabička.

Velikost balení: 20 ml

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

Návod pro otevírání lékovky s bezpečnostním uzávěrem:

Lékovka je opatřena bezpečnostním uzávěrem zabraňujícím otevření dětmi. Otevře se tak, že se uzávěr stlačí pevně dolů a odšroubuje se proti směru hodinových ručiček. Po použití je třeba uzávěr opět pevně zašroubovat.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Zentiva, k. s., U Kabelovny 130, 102 37 Praha 10, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

24/154/01-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 18. 4. 2001

Datum posledního prodloužení registrace: 21. 5. 2014

10. DATUM REVIZE TEXTU

21. 2. 2023