

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Amertil, 1 mg/ml, roztwór doustny

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jeden mililitr roztworu doustnego zawiera 1 mg cetyryzyny dichlorowodorku.

Substancje pomocnicze:

Każdy 1 ml zawiera: 2,0 mg metylu parahydroksybenzoesu, 0,2 mg propylu parahydroksybenzoesu i 500 mg sorbitolu ciekłego (niekryształującego).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór doustny.

Klarowny, bezbarwny, słodki roztwór doustny o smaku ananasowo-pomarańczowym.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

Objawowe leczenie całorocznego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa, sezonowego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa, alergicznego zapalenia spojówek i przewlekłej idiopatycznej pokrzywki.

Dzieci w wieku od 6 do 12 lat:

Objawowe leczenie całorocznego lub sezonowego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i przewlekłej idiopatycznej pokrzywki.

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Dorośli i dzieci w wieku powyżej 12 lat:

10 mililitrów (10 mg) raz na dobę.

W przypadku wystąpienia senności, roztwór doustny może być zażywany wieczorem.

Dzieci w wieku od 6 do 12 lat:

10 mililitrów (10 mg) raz na dobę lub 5 mililitrów (5 mg) dwa razy na dobę (rano i wieczorem).

Dzieci w wieku od 6 do 12 lat o masie ciała mniejszej niż 30 kg: 5 mililitrów (5 mg) raz na dobę.

Nie przeprowadzono badań klinicznych z udziałem dzieci, trwających dłużej niż 4 tygodnie.

Osoby w podeszłym wieku

Brak danych wskazujących na konieczność zmniejszenia dawki leku u osób w podeszłym wieku, jeśli czynność nerek jest u nich prawidłowa.

Pacjenci z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek

Odstępy między poszczególnymi dawkami muszą być ustalone indywidualnie w zależności od czynności nerek. Dawkowanie należy zmodyfikować zgodnie z poniższą tabelą. Aby skorzystać z tabeli dawkowania, należy obliczyć klirens kreatyniny (Cl_{kr}) w ml/min. Cl_{kr} (ml/min) można obliczyć na podstawie stężenia kreatyniny w surowicy krwi (mg/dl), posługując się następującym wzorem:

$$Cl_{kr} = \frac{[140 - \text{wiek (lata)}] \times \text{masa ciała (kg)}}{72 \times \text{stężenie kreatyniny w surowicy (mg/dl)}} \quad (\times 0,85 \text{ dla kobiet})$$

Modyfikacja dawkowania u dorosłych pacjentów z zaburzeniami czynności nerek:

Stopień wydolności nerek:	Klirens kreatyniny (ml/min)	Dawka i częstość podawania
Prawidłowa czynność nerek	≥ 80	10 mg raz na dobę
Łagodne zaburzenia czynności nerek	50-79	10 mg raz na dobę
Umiarkowane zaburzenia czynności nerek	30-49	5 mg raz na dobę
Ciężkie zaburzenia czynności nerek	< 30	5 mg co drugi dzień
Schyłkowa choroba nerek – pacjenci dializowani	< 10	Stosowanie przeciwwskazane

U dzieci z zaburzeniami czynności nerek dawkę należy ustalić indywidualnie na podstawie klirensu nerkowego oraz masy ciała pacjenta.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby oraz z zaburzeniami czynności nerek

Zaleca się dostosowanie dawkowania (patrz powyżej: „Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek”).

Czas trwania leczenia

Czas trwania leczenia może różnić się w zależności od objawów.

Sposób podawania

Amertil w postaci roztworu doustnego jest produktem przeznaczonym do stosowania doustnego.

Łyżkę znajdującą się w opakowaniu należy stosować do odmierzenia dawki, a następnie niezwłocznie opłukać wodą. Aby otworzyć butelkę, należy nacisnąć zakrętkę i przekręcić ją w kierunku przeciwnym do ruchu wskazówek zegara.

4.3. Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na którykolwiek ze składników produktu, hydroksyzynę lub jakąkolwiek pochodną piperazyny w wywiadzie.

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek z klirensiem kreatyniny mniejszym niż 10 ml/min.

Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją fruktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

Produkt leczniczy jest przeciwwskazany u dzieci w wieku poniżej 6 lat.

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nie stwierdzono istotnych klinicznie interakcji między alkoholem (w stężeniu 0,5 g/l we krwi) a cetyryzyną stosowaną w dawkach terapeutycznych. Jednakże zaleca się zachowanie ostrożności podczas przyjmowania cetyryzyny jednocześnie z alkoholem.

Zaleca się ostrożność podczas stosowania u pacjentów z padaczką oraz u pacjentów z ryzykiem wystąpienia drgawek.

Metylu parahydroksybenzoesan i propylu parahydroksybenzoesan zawarte w kroplach doustnych o stężeniu 10 mg/ml i roztworze doustnym o stężeniu 1 mg/ml mogą powodować reakcje alergiczne (możliwe reakcje typu późnego).

Duże dawki glicerolu mogą powodować bóle głowy, dolegliwości brzuszne lub biegunkę. Sorbitol może powodować dolegliwości brzuszne oraz biegunkę, nie należy go stosować u osób z dziedziczną nietolerancją fruktozy.

Leki przeciwalergiczne hamują reakcje na skórne testy alergiczne. Przed wykonaniem takich testów wymagany jest 3-dniowy okres „wymywania” leku.

U niektórych pacjentów, długotrwałe stosowanie cetyryzyny dichlorowodoru może prowadzić do zwiększonego ryzyka próchnicy spowodowanej suchością błony śluzowej jamy ustnej. Dlatego też należy poinformować pacjentów o tym, jak ważna jest higiena jamy ustnej.

4.5. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Ze względu na właściwości farmakokinetyczne, farmakodynamiczne oraz profil tolerancji cetyryzyny nie są spodziewane interakcje tego produktu leczniczego o działaniu przeciwhistaminowym z innymi lekami. W przeprowadzonych badaniach dotyczących interakcji leków nie donoszono o występowaniu interakcji farmakodynamicznych ani znaczących interakcji farmakokinetycznych, w szczególności z pseudoefedryną lub teofiliną (400 mg na dobę).

W badaniu po wielokrotnym podaniu, w którym lek był podawany w skojarzeniu z teofiliną (400 mg raz na dobę), zaobserwowano nieznaczne (16%) zmniejszenie klirensu cetyryzyny; jakkolwiek jednoczesne podawanie cetyryzyny nie zmieniało wydalania teofiliny.

Nie obserwowano również interakcji z innymi lekami, takimi jak: azytromycyna, diazepam, erytromycyna, glipizyd, ketokonazol, cymetydyna.

Należy unikać spożywania znacznych ilości alkoholu, ponieważ u niektórych wrażliwych osób działania mogą się sumować (patrz punkt 4.7).

Pokarm nie zmniejsza stopnia wchłaniania cetyryzyny, chociaż zmniejsza szybkość jej wchłaniania o 1 godzinę.

4.6. Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dane kliniczne dotyczące stosowania cetyryzyny w ciąży są ograniczone. Badania przeprowadzone na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka i (lub) płodu, przebieg porodu czy rozwój pourodzeniowy. Należy zachować ostrożność przepisując cetyryzynę kobietom w ciąży

Karmienie piersią

Cetyryzyna przenika do mleka kobiecego w stężeniu odpowiadającym 0,25 – 0,9 stężenia mierzonego w osoczu, w zależności od czasu pobrania próbki po podaniu leku. Dlatego też należy zachować ostrożność przepisując cetyryzynę kobietom karmiącym piersią.

4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nowsze leki przeciwhistaminowe, takie jak cetyryzyna, rzadziej powodują senność w porównaniu do leków przeciwhistaminowych starszej generacji.

Obiektywne badania nie wykazały istotnego klinicznie wpływu cetyryzyny w zalecanej dawce 10 mg na zdolność prowadzenia pojazdów, odczuwanie senności oraz sprawność psychofizyczną.

Pacjenci planujący prowadzenie pojazdów, wykonujący potencjalnie niebezpieczne czynności lub obsługujący maszyny powinni zwrócić uwagę na reakcję organizmu na lek oraz nie powinni stosować dawek większych niż zalecane.

U pacjentów wrażliwych, jednoczesne stosowanie cetyryzyny z alkoholem lub lekami o działaniu hamującym na ośrodkowy układ nerwowy, może nasilać wpływ leku na zdolność reagowania i koncentracji.

4.8. Działania niepożądane

W badaniach klinicznych wykazano, że cetyryzyna w zalecanych dawkach wywołuje działania niepożądane ze strony ośrodkowego układu nerwowego o nieznacznym nasileniu, w tym senność, zmęczenie, bóle i zawroty głowy. W niektórych przypadkach obserwowano paradoksalne pobudzenie ośrodkowego układu nerwowego.

Mimo, iż cetyryzyna jest selektywnym antagonistą obwodowych receptorów H₁ i jest praktycznie pozbawiona aktywności cholinolitycznej, zgłaszano pojedyncze przypadki trudności w oddawaniu moczu, zaburzeń akomodacji oka i suchości błony śluzowej jamy ustnej.

Zgłaszano przypadki zaburzeń czynności wątroby ze zwiększoną aktywnością enzymów wątrobowych i ze zwiększonym stężeniem bilirubiny. W większości przypadków ustępowały one po przerwaniu przyjmowania leku.

Badania kliniczne

Dostępne są ilościowe dane dotyczące bezpieczeństwa, pochodzące z kontrolowanych badań klinicznych prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, porównujących cetyryzynę z placebo oraz innymi lekami przeciwhistaminowymi stosowanymi w zalecanych dawkach (10 mg na dobę dla cetyryzyny). W badaniach uczestniczyło ponad 3200 pacjentów leczonych cetyryzyną.

W badaniach kontrolowanych placebo, po zastosowaniu cetyryzyny w dawce 10 mg obserwowano następujące działania niepożądane, występujące z częstością 1% lub większą:

Działania niepożądane (terminologia działań niepożądanych wg WHO)	Cetyryzyna 10 mg (n=3260)	Placebo (n=3061)
<i>Zaburzenia ogólne</i> Zmęczenie	1,63%	0,95%
<i>Zaburzenia ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego</i> Zawroty głowy Ból głowy	1,10% 7,42%	0,98% 8,07%
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i> Ból brzucha Suchość w jamie ustnej Nudności	0,98% 2,09% 1,07%	1,08% 0,82% 1,14%
<i>Zaburzenia psychiczne</i> Senność	9,63%	5,00%

<i>Zaburzenia układu oddechowego</i> Zapalenie gardła	1,29%	1,34%
--	-------	-------

Mimo, iż senność występowała statystycznie częściej u pacjentów stosujących cetyryzynę niż w grupie otrzymującej placebo, w większości przypadków miała ona nasilenie łagodne do umiarkowanego. Inne, obiektywne badania nie wykazały wpływu cetyryzyny w zalecanych dawkach dobowych na zwykłą, codzienną aktywność młodych, zdrowych ochotników.

Działania niepożądane występujące z częstością 1% lub większą u dzieci w wieku od 6 miesięcy do 12 lat, pochodzące z badań klinicznych kontrolowanych placebo, to:

Działania niepożądane (terminologia działań niepożądanych wg WHO)	Cetyryzyna (n=1656)	Placebo (n=1294)
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i> Biegunka	1,0%	0,6%
<i>Zaburzenia psychiczne</i> Senność	1,8%	1,4%
<i>Zaburzenia układu oddechowego</i> Zapalenie błony śluzowej nosa	1,4%	1,1%
<i>Zaburzenia ogólne</i> Zmęczenie	1,0%	0,3%

Dane pochodzące z okresu po wprowadzeniu leku do obrotu

Oprócz wyżej wymienionych działań niepożądanych występujących podczas badań klinicznych, po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano następujące działania niepożądane.

Działania niepożądane pogrupowane są według klasyfikacji układów i narządów MedDRA i częstości występowania oszacowanej na podstawie doświadczenia po wprowadzeniu leku do obrotu.

Częstość występowania określono jako:

bardzo często ($\geq 1/10$),

często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$),

niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$),

rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$),

bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$),

częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego:

Bardzo rzadko: trombocytopenia

Zaburzenia układu immunologicznego:

Rzadko: reakcje nadwrażliwości

Bardzo rzadko: wstrząs anafilaktyczny

Zaburzenia psychiczne:

Niezbyt często: pobudzenie

Rzadko: zachowanie agresywne, splątanie, depresja, omamy, bezsenność

Bardzo rzadko: tiki

Zaburzenia układu nerwowego:

Niezbyt często: parestezje

Rzadko: drgawki

Bardzo rzadko: zaburzenia smaku, dyskineza, dystonia, omdlenie, drżenie

Częstość nieznana: amnezja, zaburzenia pamięci

Zaburzenia oka:

Bardzo rzadko: zaburzenia akomodacji, niewyraźne widzenie, rotacja gałek ocznych

Zaburzenia serca:

Rzadko: tachykardia

Zaburzenia żołądka i jelit:

Niezbyt często: biegunka

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:

Rzadko: nieprawidłowa czynność wątroby (zwiększona aktywność aminotransferaz, fosfatazy alkalicznej, gamma-GT i zwiększone stężenie bilirubiny)

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Niezbyt często: świąd, wysypka

Rzadko: pokrzywka

Bardzo rzadko: obrzęk naczynioruchowy, wysypka polekowa

Zaburzenia nerek i dróg moczowych:

Bardzo rzadko: bolesne lub utrudnione oddawanie moczu, mimowolne oddawanie moczu

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

Niezbyt często: osłabienie, złe samopoczucie

Rzadko: obrzęk

Badania diagnostyczne:

Rzadko: zwiększenie masy ciała

4.9. Przedawkowanie

Objawy

Objawy obserwowane po przedawkowaniu cetyryzyny są związane głównie z działaniem na ośrodkowy układ nerwowy lub mogą wskazywać na działanie przeciwcholinergiczne.

Po przyjęciu dawki cetyryzyny co najmniej 5 razy większej od zalecanej dawki dobowej zgłaszano następujące działania niepożądane: splątanie, biegunkę, zawroty głowy, zmęczenie, bóle głowy, złe samopoczucie, rozszerzenie źrenic, świąd, niepokój, zwłaszcza ruchowy, sedację, senność, osłupienie, tachykardię, drżenie i zatrzymanie moczu.

Postępowanie po przedawkowaniu

Specyficzne antidotum dla cetyryzyny nie jest znane.

W razie przedawkowania zaleca się leczenie objawowe lub podtrzymujące. Jeżeli od zażycia zbyt dużej dawki leku nie minęło zbyt wiele czasu, należy rozważyć wykonanie płukania żołądka.

Cetyryzyna nie jest skutecznie usuwana metodą dializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwhistaminowe do stosowania ogólnego, pochodne piperazyny, kod ATC: R06AE07

Amertil jest lekiem przeciwalergicznym i selektywnym agonistą receptorów H₁. Cetyryzyna ma słabe działanie przeciwcholinergiczne i praktycznie nie ma działania przeciwserotonergicznego.

Cetyryzyna zapobiega reakcjom skórnym wywołanym histaminą, VIP, substancją P i pyłkami u osób nadwrażliwych. Ponadto, cetyryzyna zapobiega migracji komórek zapalnych (eozynofiliów) w tkance podlegającej immunostymulacji. Fińskie badania wykazały, że cetyryzyna znacznie zmniejsza

zarówno średnicę obrzęku spowodowanego ukąszeniem komara, jak i związany z nim świąd. U osób wrażliwych cetyryzyna wpływa zarówno na natychmiastową reakcję po ukąszeniu przez owady, jak i na reakcję opóźnioną występującą 6-12 godzin później.

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Cetyryzyna jest szybko i całkowicie wchłaniana z przewodu pokarmowego. Biodostępność wynosi ponad 90%. Działanie farmakodynamiczne rozpoczyna się w ciągu 20 minut i utrzymuje się przez co najmniej 24 godziny. Maksymalne stężenia w osoczu są osiągnięte w ciągu 30-60 minut od zażycia leku. U dorosłych około 90% dawki wiąże się z białkami osocza. Okres półtrwania cetyryzyny w osoczu u osób dorosłych wynosi około 10 godzin, u dzieci w wieku od 6 do 11 lat – około 6 godzin, a u dzieci w wieku od 2 do 5 lat – około 5 godzin. Cetyryzyna jest metabolizowana w niewielkim stopniu, a większość leku jest wydalana w postaci niezmiennionej przez nerki. Ilość cetyryzyny wydalonej w jednostce czasu (klirens) jest większa u dzieci niż u osób dorosłych. U dorosłych oszacowany całkowity klirens wynosi 0,75 ml/min/kg.

U pacjentów z niewydolnością nerek klirens jest mniejszy. U pacjentów leczonych za pomocą hemodializy całkowity klirens wynosi 0,3 ml/min/kg, a okres półtrwania wydłuża się do 20 godzin. Jedynie mała część dawki przenika do płynu dializacyjnego. Właściwości farmakokinetyczne cetyryzyny są różne u osób w podeszłym wieku i u młodych dorosłych. Ta różnica jest prawdopodobnie spowodowana zaburzeniami czynności nerek związanymi z wiekiem.

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W trakcie krótkotrwałej ekspozycji, największa, podana doustnie, nie powodująca zgonu dawka cetyryzyny różni się w zależności od gatunku i jest od 500 razy (samice myszy) do 1600 razy (psy) większa od terapeutycznej dawki dla osób dorosłych (u psów największa, nie powodująca zgonu dawka podawana dożylnie, jest 350 razy większa od terapeutycznej dawki dla ludzi).

Po podaniu doustnym gryzoniom obserwowano działania niepożądane dotyczące wątroby (zwiększenie masy, hipertrofia komórek wątroby, kumulacja tłuszczu). Dawka, która nie wywołuje zmian wątrobowych była 100 razy większa od zwykle stosowanej dawki terapeutycznej dla ludzi. Cetyryzyna pobudza enzymy wątrobowe jedynie u myszy i szczurów. U gryzoni zmiany wątrobowe ustępowały po przerwaniu stosowania leku.

U psów i małą farmakokinetyka cetyryzyny jest podobna do farmakokinetyki u ludzi, a leczenie nie powoduje żadnych działań niepożądanych dotyczących wątroby.

Dawka, która nie powoduje żadnych działań niepożądanych, jest 40 razy (6-miesięczne badanie na psach), 220 razy (4-tygodniowe badanie na psach) lub 85 razy (4-tygodniowe badanie na małpach) większa niż dawka podawana pacjentom dorosłym. Zaobserwowane działania niepożądane były niespecyficzne: niewielkie zmiany w zachowaniu, wolniejszy przyrost masy, itp.

W badaniach reprodukcji lek nie wykazał żadnego, specyficznego toksycznego wpływu na reprodukcję lub rozwój potomstwa. U samic mających potomstwo dawka, która nie powodowała żadnych działań niepożądanych, była 20 razy (badanie płodności u myszy) lub 120 razy (badanie okołourodzeniowe u myszy) większa od zalecanej klinicznej dawki u osób dorosłych.

Cetyryzyna nie wykazała żadnych działań mutagennych ani rakotwórczych (104-tygodniowe badania na myszach i szczurach).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Sorbitol ciekły, niekrystalizujący (E420)

Glicerol

Glikol propylenowy

Metylu parahydroksybenzoesan (E218)

Propylu parahydroksybenzoesan (E216)

Amonowy glicyryzynian

Aromat pomarańczowy

Aromat ananasowy
Sodu cytrynian
Woda oczyszczona

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3. Okres ważności

2 lata

6.4. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu, w temperaturze poniżej 25°C.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka ze szkła oranżowego z polipropylenową zakrętką, zabezpieczającą przed otwarciem przez dzieci.

Wielkość opakowania: 200 ml roztworu

6.6. Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania.

Bez szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Biofarm Sp. z o.o.
ul. Wałbrzyska 13
60-198 Poznań

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 11370

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

29.03.2005 / 27.04.2011

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

27.04.2011

BIOFARM Sp. z o.o.
60-198 Poznań, ul. Wałbrzyska 13
Tel. 66-51-500 Fax 66-51-505
(11) Ident. 008029300

CZŁONEK ZARZĄDU
DYREKTOR DS. JAKOŚCI I ROZWOJU

dr farm. Andrzej Ostrowicz

Treść Charakterystyki Produktu Leczniczego Amertil, 1 mg/ml, roztwór doustny jest zgodna z:

- treścią Summary of Product Characteristics dla produktu leczniczego Amertil, 1 mg/ml, oral solution, zatwierdzonej przez kraj RMS w dniu 18.04.2011 w ramach zmiany nr PL/H/0185/001/IB/001

oraz

- treścią Charakterystyki Produktu Leczniczego Amertil, 1 mg/ml, roztwór doustny, zatwierdzonej w ramach decyzji przedłużającej ważność pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, wydanej w dniu 27.04.2011