

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Letizen, 10 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletki powlekana zawiera 10 mg cetyryzyny dichlorowodoru (*Cetirizini dihydrochloridum*).

Substancje pomocnicze:

Jedna tabletki powlekana zawiera 75 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana.

Okrągłe, lekko dwuwypukłe, białe tabletki powlekane z nacięciem na jednej stronie.

4. SZCZEGÓLNE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

U dorosłych i dzieci w wieku 6 lat i starszych:

- Cetyryzyna jest wskazana w łagodzeniu objawów dotyczących nosa i oczu, związanych z sezonowym i przewlekłym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa.
- Cetyryzyna jest wskazana w łagodzeniu objawów przewlekłej idiopatycznej pokrzywki.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dzieci w wieku od 6 lat do 12 lat: 5 mg dwa razy na dobę (pół tabletki dwa razy na dobę).

Dorośli i młodzież w wieku powyżej 12 lat: 10 mg (1 tabletki) raz na dobę.

Tabletki należy połykać popijając szklanką płynu.

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: brak danych określających stosunek skuteczności do bezpieczeństwa stosowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Ponieważ cetyryzyna jest wydalana głównie przez nerki (patrz punkt 5.2), w przypadku braku możliwości zastosowania alternatywnego leczenia, odstępy pomiędzy 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
Łagodna niewydolność nerek	50-79	10 mg raz na dobę
Umiarkowana niewydolność nerek	30-49	5 mg raz na dobę
Ciężka niewydolność nerek	<30	5 mg co drugi dzień
Schyłkowa niewydolność nerek, pacjenci dializowani	<10	Stosowanie przeciwwskazane

U dzieci z zaburzeniami czynności nerek dawkę należy ustalać indywidualnie na podstawie klirensu kreatyniny, wieku oraz masy ciała pacjenta.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby: nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek oraz z zaburzeniami czynności wątroby: zaleca się dostosowanie dawkowania (patrz powyżej: „Pacjenci z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek”).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną, którąkolwiek substancję pomocniczą, hydroksyzynę lub pochodne piperazyny.

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

Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

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 ryzykiem wystąpienia drgawek.

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego w postaci tabletek powlekanych 10 mg u dzieci w wieku poniżej 6 lat, ponieważ ta postać farmaceutyczna nie pozwala na odpowiednie dostosowanie dawki.

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 z innymi lekami. W przeprowadzonych badaniach nie donoszono o występowaniu interakcji farmakodynamicznych ani znaczących interakcji farmakokinetycznych, w szczególności z pseudoefedryną lub teofiliną (400 mg na dobę).

Pokarm nie zmniejsza stopnia wchłaniania cetyryzyny, natomiast zmniejsza szybkość wchłaniania cetyryzyny.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Dane kliniczne dotyczące stosowania cetyryzyny w ciąży są ograniczone. Badania przeprowadzone na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka i (lub) płodu, poród i rozwój pourodzeniowy. Należy zachować ostrożność przepisując produkt leczniczy Letizen kobietom w ciąży lub kobietom karmiącym piersią, ponieważ cetyryzyna przenika do mleka matki

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie maszyn

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

Pacjenci planujący prowadzenie pojazdów mechanicznych, wykonujący potencjalnie niebezpieczne czynności lub obsługujący urządzenia mechaniczne w ruchu 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 cetyryzyny dichlorowodoru.

Badania kliniczne

Dostępne są dane z klinicznych lub farmakoklinicznych badań 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, z zastosowaniem cetyryzyny w dawce 10 mg obserwowano następujące działania niepożądane, występujące z częstością 1% lub większą:

Działania niepożądane	Cetyryzyna 10 mg (n = 3260)	Placebo (n = 3061)
Zaburzenia ogólne Zmęczenie	1,63%	0,95%
Zaburzenia ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego		
Zawroty głowy	1,10%	0,98%
Ból głowy	7,42%	8,07%
Zaburzenia żołądka i jelit		

Bóle brzucha	0,98%	1,08%
Suchość błony śluzowej jamy ustnej	2,09%	0,82%
Nudności	1,07%	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 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 lub farmakoklinicznych kontrolowanych placebo to:

Działania niepożądane	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 wymienionych powyżej działań niepożądanych występujących podczas badań klinicznych, zgłaszano pojedyncze przypadki następujących działań niepożądanych po wprowadzeniu leku do obrotu.

Dla tych rzadziej zgłaszanych działań niepożądanych, częstość występowania (niezbyt często: $\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$, rzadko: $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$, bardzo rzadko: $< 1/10\ 000$) określono na podstawie obserwacji z okresu po wprowadzeniu leku do obrotu.

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: parestezja

Rzadko: drgawki, zaburzenia ruchowe

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

Zaburzenia oka:

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

Zaburzenia serca:
Rzadko: tachykardia.

Zaburzenia żołądka i jelit:
Niezbędnie często: biegunka

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:
Rzadko: zaburzenia czynności wątroby (zwiększona aktywność aminotransferaz, fosfatazy alkalicznej, γ -GT i zwiększona aktywność bilirubiny)

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:
Niezbędnie 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:
Niezbędnie często: osłabienie, złe samopoczucie
Rzadko: obrzęki

Badania diagnostyczne:
Rzadko: zwiększenie masy ciała

4.9 Przedawkowanie

Objawy przedawkowania

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, zatrzymanie moczu.

Postępowanie po przedawkowaniu

Specyficzne antidotum nie jest znane.

W przypadku 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: pochodne piperazyny, kod ATC: R06AE07.

Cetyryzyna, metabolit hydroksyzyny u człowieka, jest silnym i selektywnym antagonistą obwodowych receptorów histaminowych H_1 . Badania wiązania z receptorem *in vitro* nie wykazały istotnego powinowactwa do innych receptorów niż H_1 .

Oprócz działania antagonistycznego w stosunku do receptorów H_1 , cetyryzyna wykazuje działanie przeciwalergiczne: u pacjentów z nadwrażliwością (atopia) poddawanych prowokacji alergenem,

dawka 10 mg podawana raz lub dwa razy na dobę, hamuje napływ komórek późnej fazy reakcji zapalnej, eozynofili, do skóry i spojówek.

Badania u zdrowych ochotników wykazały, że cetyryzyna w dawkach 5 i 10 mg silnie hamuje reakcję prowadzącą do powstawania bąbli pokrzywkowych i zaczerwienienia, wywołaną śródskórnym podawaniem histaminy w bardzo dużych stężeniach, ale nie ustalono związku ze skutecznością. W trwającym 35 dni badaniu, przeprowadzonym u dzieci w wieku od 5 do 12 lat nie stwierdzono tolerancji na przeciwhistaminowe działanie cetyryzyny (ustępowanie bąbli pokrzywkowych i zaczerwienienia). Po przerwaniu leczenia cetyryzyną podawaną wielokrotnie skóra odzyskuje normalną reaktywność na histaminę w ciągu 3 dni.

W sześciotygodniowym, kontrolowanym placebo badaniu z udziałem 186 pacjentów z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa oraz współistniejącą, łagodną lub umiarkowaną astmą, cetyryzyna stosowana w dawce 10 mg raz na dobę łagodziła objawy zapalenia błony śluzowej nosa i nie wpływała na czynność płuc. Badanie to potwierdza bezpieczeństwo stosowania cetyryzyny u pacjentów z alergią i z łagodną lub umiarkowaną astmą.

W badaniu kontrolowanym placebo cetyryzyna podawana w dużej dawce dobowej wynoszącej 60 mg przez siedem dni nie powodowała statystycznie znamiennego wydłużenia odstępu QT.

Stosowanie cetyryzyny w zalecanych dawkach poprawia jakość życia pacjentów z przewlekłym i sezonowym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Maksymalne stężenie w osoczu w stanie stacjonarnym wynosi około 300 ng/ml i występuje w ciągu $1,0 \pm 0,5$ h. Nie zaobserwowano kumulacji cetyryzyny podczas stosowania dawek dobowych 10 mg przez 10 dni. U ochotników rozkład parametrów farmakokinetycznych, takich jak stężenie maksymalne (C_{max}) i pole pod krzywą (AUC) jest jednoznacznie zdefiniowany. Pokarm nie zmniejsza stopnia wchłaniania cetyryzyny, lecz zmniejsza szybkość wchłaniania cetyryzyny. W przypadku podawania cetyryzyny w postaci roztworu, kapsułek i tabletek, biodostępność jest podobna.

Pozorna objętość dystrybucji wynosi 0,50 l/kg. Cetyryzyna wiąże się z białkami osocza w $93 \pm 0,3\%$. Cetyryzyna nie wpływa na stopień wiązania warfaryny z białkami.

Cetyryzyna nie podlega w znaczącym stopniu metabolizmowi pierwszego przejścia. Około dwie trzecie dawki jest wydalane w postaci niezmienionej z moczem. Końcowy okres półtrwania wynosi około 10 godzin.

Cetyryzyna wykazuje liniową kinetykę w zakresie dawek od 5 do 60 mg.

Szczególne grupy pacjentów:

Osoby w podeszłym wieku: u 16 pacjentów w podeszłym wieku po podaniu doustnym pojedynczej dawki 10 mg okres półtrwania wydłużył się o około 50%, a klirens zmniejszył się o 40% w porównaniu z pozostałymi pacjentami. Wydaje się, że zmniejszenie klirensu cetyryzyny u ochotników w podeszłym wieku jest związane z zaburzeniem czynności nerek.

Dzieci i niemowlęta: u dzieci w wieku od 6 do 12 lat okres półtrwania cetyryzyny wynosił około 6 godzin, a u dzieci w wieku 2-6 lat - 5 godzin. U niemowląt i dzieci w wieku od 6 do 24 miesięcy okres półtrwania jest zmniejszony do 3,1 godziny.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek: farmakokinetyka leku była podobna u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny powyżej 40 ml/min) oraz u zdrowych

ochotników. U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek okres półtrwania był 3 razy dłuższy, a klirens o 70% mniejszy niż u zdrowych ochotników.

U pacjentów poddawanych hemodializie (klirens kreatyniny mniejszy niż 7 ml/min), którym podano doustnie cetyryzynę w pojedynczej dawce 10 mg, okres półtrwania był 3 razy dłuższy, a klirens o 70% mniejszy niż u osób zdrowych. Podczas hemodializy cetyryzyna była usuwana z osocza w niewielkim stopniu. Konieczna jest modyfikacja dawkowania u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby: u pacjentów z przewlekłymi chorobami wątroby (marskość żółciowa, choroby dotyczące miąższu wątroby, związane z zastojem żółci), którym podano 10 lub 20 mg cetyryzyny w pojedynczej dawce, okres półtrwania wydłużył się o 50%, a klirens zmniejszył o 40% w porównaniu do osób zdrowych. Modyfikacja dawkowania jest konieczna tylko u tych pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, u których jednocześnie występują zaburzenia czynności nerek.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenie dla człowieka.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna
Skrobia kukurydziana
Powidon
Magnezu stearynian

Skład otoczki (Opadry 33G28707):

Laktoza jednowodna
Hypromeloza
Tytanu dwutlenek
Makrogol
Triacetyna

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

5 lat.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister Al/PVC, w tekturowym pudełku.
Opakowanie zawiera 7 lub 20 tabletek powlekanych.

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

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

8. NUMER(Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 8697

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

30.03.2001 / 15.03.2006 / 07.03.2007 / 31.10.2008

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO