

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Analergin 10 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje cetirizini dihydrochloridum 10 mg.

Pomocné látky se známým účinkem: obsahuje 64,08 mg monohydrátu laktózy a sodík < 1 mmol v jedné potahované tabletě.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Bílé až téměř bílé kulaté bikonvexní potahované tablety na jedné straně s půlicí rýhou. Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

U dospělých a dětských pacientů starších 6 let:

- cetirizin-dihydrochlorid je indikován pro zmírnění nosních a očních symptomů sezónní a celoroční alergické rhinitidy.
- cetirizin-dihydrochlorid je indikován pro zmírnění symptomů chronické idiopatické urtikarie.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

10 mg jednou denně (1 tableta).

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

Dávkování upravte podle informací uvedených v následující tabulce. 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:

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

Úprava dávkování pro dospělé pacienty s poruchou funkce ledvin

Skupina	Clearance kreatininu (ml/min)	Dávkování a frekvence
Normální funkce	≥ 80	10 mg jednou denně
Lehká porucha	50 – 79	10 mg jednou denně
Středně těžká porucha	30 – 49	5 mg jednou denně
Těžká porucha	< 30	5 mg jednou za 2 dny
Konečná fáze onemocnění ledvin – pacienti na dialýze	< 10	kontraindikováno

Porucha funkce jater

U pacientů pouze s poruchou funkce jater není nutné dávkování upravovat. U pacientů s poruchou funkce jater i ledvin se doporučuje úprava dávky (viz výše „Porucha funkce ledvin“).

Pediatrická populace

Léková forma tablety se nemá používat u dětí mladších než 6 let, protože ji není možné upravit na vhodnou dávku.

U dětí ve věku od 6 do 12 let: 5 mg dvakrát denně (jedna polovina tablety 2x denně).

Dospívající starší 12 let: 10 mg jednou denně (1 tableta).

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

Způsob podání

Tablety se polykají a zapíjejí sklenicí vody.

4.3 Kontraindikace

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

Pacienti s těžkou poruchou funkce ledvin při clearance kreatininu menší než 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). Požívá-li však pacient současně alkohol, doporučuje se opatrnost.

Pozornost je třeba věnovat pacientům s predispozičními faktory retence moči (např. míšňí léze, hyperplazie prostaty), protože cetirizin může zvyšovat riziko retence moči.

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

Odpověď na kožní alergologické testy je utlumena antihistaminiky, a proto je potřeba dodržet „wash-out-period“ (fáze vyloučení) (3 dny) před jejich provedením.

Přípravek obsahuje monohydrát laktózy. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v 1 tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

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 potahovaných tablet dětem do 6 let se nedoporučuje, protože tato léková forma nedovoluje odpovídající úpravu dávkování. Doporučuje se použít pediatrickou lékovou formu cetirizinu.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Žádné interakce s tímto antihistaminikem nejsou očekávány z důvodů farmakokinetických a farmakodynamických vlastností cetirizin-dihydrochloridu a jeho tolerančního profilu. Během provedených lékových 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.

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 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 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 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 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 sucho 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 cetirizinem.

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 terminologie nežádoucích účinků)	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

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 terminologie nežádoucích účinků)	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 dle MedDRA a podle frekvence výskytu na základě hlášení 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: porucha chuti, synkopa, tremor, dystonie, dyskineze

není známo: amnézie, zhoršení paměti

Poruchy oka:

velmi vzácné: porucha akomodace, rozmazané vidění, okulygyrie

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 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

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: <http://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 možné zvážit výplach žaludku.

Cetirizin není účinně odstraňován hemodialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutické vlastnosti: 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 u cetirizinu prokázáno také 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 vyvolanou velmi vysokými koncentracemi histaminu v kůži, ale korelace s účinností nebyla prokázána.

Během šestitýdenní studie kontrolované placebem, které se zúčastnilo 186 pacientů trpících alergickou rýmou a současně mírným až středně těžkým astmatem, vedla dávka 10 mg 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 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 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 roztok, 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 mírnou 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 s normálními 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 jaterními chorobami (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 současně trpí i poruchou funkce ledvin.

Starší pacienti: Po podání jedné perorální dávky 10 mg došlo u 16 starších pacientů v porovnání s normálními pacienty ke zvýšení poločasu přibližně o 50 % a ke snížení clearance o 40 %. Tento pokles clearance cetirizinu zřejmě souvisel u těchto starších dobrovolníků se 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 až 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

Jádro tablety:

Monohydrát laktózy

Magnesium-stearát

Mikrokrytalická celulóza

Sodná sůl kroskarmelosy

Koloidní bezvodý oxid křemičitý

Potahová vrstva:

Potahová soustava Opadry Y-1-7000 bílá

Oxid titaničitý (E 171)

Hypromelosa 2910/5 (E 464)

Makrogol 400

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Blistr PVC/PVDC (čirý, bezbarvý) / Al, krabička

Velikost balení:

7 x 10 mg

10 x 10 mg

30 x 10 mg (3 blistry, každý s 10 tabletami)

50 x 10 mg (5 blisterů, každý s 10 tabletami)

90 x 10 mg (9 blisterů, každý s 10 tabletami)

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

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

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o., Radlická 3185/1c, 150 00 Praha 5, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

24/326/02-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACI

Datum první registrace: 18. 12. 2002

Datum posledního prodloužení registrace: 16. 9. 2015

10. DATUM REVIZE TEXTU

20. 3. 2020