CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

CetAlergin, 1 mg/ml, syrop

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jeden ml syropu zawiera 1 mg cetyryzyny dichlorowodorku (*Cetirizini dihydrochloridum*).

Substancje pomocnicze:
Syrop zawiera: sodu benzoesan, glicerol i ksylitol.
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Syrop
Klarowny, bezbarwny roztwór o bananowym zapachu.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

CetAlergin jest wskazany u osób dorosłych i dzieci w wieku 2 lat i starszych:
- w łagodzeniu objawów dotyczących nosa i oczu, związanych z sezonowym i przewlekłym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa;
- w łagodzeniu objawów przewlekłej idiopatycznej pokrzywki.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dzieci w wieku od 2 do 6 lat:
2,5 mg (2,5 ml syropu, czyli pół łyżki miarowej) dwa razy na dobę.

Dzieci w wieku od 6 do 12 lat:
5 mg (5 ml syropu, czyli pełna łyżka miarowa) dwa razy na dobę.

Dorośli i młodzież w wieku powyżej 12 lat:
10 mg (10 ml syropu, czyli 2 łyżki miarowe) raz na dobę.

Pacjenci 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 niewydolnością wątroby:
Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z niewydolnością wątroby.

Pacjenci z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością 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 należy ustalać indywidualnie dla każdego pacjenta, w zależności od stopnia niewydolności nerek. Dawkowanie należy zmodyfikować zgodnie z poniższą tabelą. Aby skorzystać

z tabeli dawkowania, należy obliczyć klirens kreatyniny (Cl_{kr}) w ml/min. Klirens kreatyniny w ml/min można obliczyć na podstawie stężenia kreatyniny w surowicy krwi (mg/dl), posługując się następującym wzorem:

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

Modyfikacja dawkowania u dorosłych pacjentów z niewydolnością nerek.

Stopień wydolności nerek	**Klirens kreatyniny (ml/min)**	**Dawkowanie**
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 choroba nerek, pacjenci dializowani	< 10	przeciwwskazane

U dzieci z niewydolnością nerek dawkę należy ustalać indywidualnie na podstawie klirensu kreatyniny oraz masy ciała pacjenta.

Pacjenci z niewydolnością nerek oraz z niewydolnością wątroby:
Zaleca się dostosowanie dawkowania (patrz powyżej: „Pacjenci z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością nerek").

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na cetyryzynę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1, hydroksyzynę lub pochodne piperazyny.

Ciężka niewydolność nerek (klirens kreatyniny mniejszy niż 10 ml/min).

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. Niemniej jednak podczas stosowania produktu leczniczego CetAlergin nie należy pić alkoholu.

Należy zachować ostrożność u pacjentów z czynnikami ryzyka zatrzymania moczu (np. uszkodzony rdzeń kręgowy, rozrost gruczołu krokowego), ponieważ cetyryzyna może zwiększać ryzyko zatrzymania moczu.

Ostrożnie stosować u osób z zaburzeniami czynności nerek i wątroby.

Ostrożnie stosować u osób z padaczką i u pacjentów z ryzykiem wystąpienia drgawek.

1 ml syropu zawiera 240 mg ksylitolu. Wartość energetyczna: 2,4 kcal/g ksylitolu.
Ze względu na zawartość glicerolu preparat może powodować ból głowy, zaburzenia żołądkowe i biegunkę.

W związku z działaniem przeciwhistaminowym, produkt może wpływać na wyniki testów skórnych. Należy je przeprowadzać po upływie 3 dni od odstawienia produktu leczniczego.

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 wystąpieniu 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 jej wchłaniania.

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 lub pośredniego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka lub płodu, przebieg porodu lub rozwój pourodzeniowy.
Należy zachować ostrożność przepisując lek kobietom w ciąży.

Karmienie piersią
Nie należy stosować u kobiet w okresie karmienia piersią, ponieważ cetyryzyna przenika do mleka matki w stężeniach odpowiadających 25% do 90% stężenia leku w osoczu, w zależności od czasu, jaki upłynął od podania produktu leczniczego.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

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

Pacjenci planujący prowadzenie pojazdów, wykonujący potencjalnie niebezpieczne czynności lub obsługujący urządzenia mechaniczne 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 pobudzenie ośrodkowego układu nerwowego.

Mimo że cetyryzyna jest selektywnym antagonistą obwodowych receptorów H_1 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.

a) Badania kliniczne
Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania cetyryzyny dostępne są z badań klinicznych przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, porównujących cetyryzynę z placebo oraz innymi lekami przeciwhistaminowymi stosowanymi w zalecanych dawkach (10 mg cetyryzyny na dobę), w których 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 psychiczne		
Senność	9,63%	5,00%
Zaburzenia układu nerwowego		
Zawroty głowy	1,10%	0,98%
Ból głowy	7,42%	8,07%
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		
Zapalenie gardła	1,29%	1,34%
Zaburzenia żołądka i jelit		
Ból brzucha	0,98%	1,08%
Suchość błony śluzowej jamy ustnej	2,09%	0,82%
Nudności	1,07%	1,14%
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		
Zmęczenie	1,63%	0,95%

Mimo że 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 10 mg (n = 1656)	Placebo (n = 1294)
Zaburzenia psychiczne		
Senność	1,8%	1,4%
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		
Zapalenie błony śluzowej nosa	1,4%	1,1%
Zaburzenia żołądka i jelit		
Biegunka	1,0%	0,6%
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		
Zmęczenie	1,0%	0,3%

b) Dane pochodzące z okresu po wprowadzeniu leku do obrotu

Oprócz wymienionych powyżej działań niepożądanych zgłaszanych podczas badań klinicznych, obserwowano następujące działania niepożądane po wprowadzeniu leku do obrotu.
Częstość występowania możliwych działań niepożądanych określono następująco:
często (>1/100 do <1/10),
niezbyt często (>1/1000 do <1/100),
rzadko (>10 000 do <1/1000),
bardzo rzadko (≤1/10 000),
lub częstość nieznana (nie można jej oszacować na podstawie dostępnych danych).

- *Zaburzenia krwi i układu chłonnego:*
  Bardzo rzadko: trombocytopenia.
- *Zaburzenia układu immunologicznego:*
  Rzadko: reakcje nadwrażliwości;
  Bardzo rzadko: wstrząs anafilaktyczny.
- *Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:*
  Częstość nieznana: zwiększenie apetytu.
- *Zaburzenia psychiczne:*
  Niezbyt często: pobudzenie;
  Rzadko: zachowanie agresywne, splątanie, depresja, omamy, bezsenność;
  Bardzo rzadko: tiki;
  Częstość nieznana: myśli samobójcze.
- *Zaburzenia układu nerwowego:*
  Niezbyt często: parestezja;
  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 ucha i błędnika:*
  Częstość nieznana: zawroty głowy.
- *Zaburzenia żołądka i jelit:*
  Niezbyt często: biegunka.
- *Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:*
  Rzadko: nieprawidłowa czynność wątroby (zwiększona aktywność aminotransferaz, fosfatazy alkalicznej, γ-glutamylotransferazy 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;
  Częstość nieznana: zatrzymanie moczu.
- *Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:*
  Niezbyt często: osłabienie, złe samopoczucie;
  Rzadko: obrzęki.
- *Badania diagnostyczne:*
  Rzadko: zwiększenie masy ciała.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych
Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: +48 22 49 21 301, fax: +48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl.
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy obserwowane po przedawkowaniu cetyryzyny są związane głównie z działaniem na ośrodkowy układ nerwowy lub mogą wskazywać na działanie przeciwcholinergiczne.
U osób, które przedawkowały cetyryzynę, występuje głównie senność. U dzieci może być ona poprzedzona okresem zwiększonej pobudliwości.
Objawami niepożądanymi zgłaszanymi po przyjęciu dawki co najmniej 5 razy większej od dawki zalecanej są: stan splątania, biegunka, zawroty głowy, zmęczenie, bóle głowy, złe samopoczucie, rozszerzenie źrenic, świąd, niepokój ruchowy, sedacja, senność, osłupienie, tachykardia, drżenie, zatrzymanie moczu.

Postępowanie w razie przedawkowania:
Brak specyficznej odtrutki.
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: R 06 A E07.

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 (atopią) 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 ± 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 ± 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 doustnie 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 od 2 do 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 się 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 zagrożenia dla człowieka.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Kwas octowy bezwodny
Sodu octan trójwodny
Sodu benzoesan
Glicerol
Ksylitol
Aromat bananowy
Woda oczyszczona

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25˚C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu. Chronić od światła.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Oranżowa butelka z politereftalanu etylenu (PET) z samouszczelniającą zakrętką z pierścieniem gwarancyjnym zawierająca 75 ml lub 150 ml syropu, umieszczona w tekturowym pudełku wraz z polietylenową łyżką miarową o pojemności 5 ml.

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

Bez szczególnych wymagań.
Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

PharmaSwiss Česká republika s.r.o.
Jankovcova 1569/2c
170 00 Praga 7, Republika Czeska

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

8570

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

25.01.2001 r.
26.10.2005 r.
31.10.2006 r.
16.12.2010 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO