

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ALLERTEC, 10 mg/ml, krople doustne, roztwór

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml roztworu zawiera 10 mg *Cetirizini dihydrochloridum* (cetyryzyny dichlorowodorku); jedna kropla zawiera 0,5 mg cetyryzyny dichlorowodorku.

Substancje pomocnicze:

- jeden ml roztworu zawiera 0,333 mg metylu parahydroksybenzoesanu (E218);
- jeden ml roztworu zawiera 0,167 mg propylu parahydroksybenzoesanu (E216).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz: punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Krople doustne, roztwór.

Bezbarwny lub prawie bezbarwny, przezroczysty płyn.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

U dorosłych i dzieci w wieku 2 lat i powyżej:

- 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

Podanie doustne.

Krople należy odmierzyć na łyżkę lub rozcieńczyć w wodzie i przyjąć doustnie.

W przypadku przygotowania roztworu należy wziąć pod uwagę fakt, że objętość wody, do której dodaje się krople, powinna być dostosowana do ilości, jaką pacjent (w szczególności dziecko) jest w stanie połknąć. Roztwór należy przyjąć bezpośrednio po przyrządzeniu.

Dzieci w wieku od 2 lat do 6 lat: 2,5 mg dwa razy na dobę (5 kropli dwa razy na dobę).

Dzieci w wieku od 6 lat do 12 lat: 5 mg dwa razy na dobę (10 kropli dwa razy na dobę).

Dorośli i młodzież w wieku powyżej 12 lat: 10 mg raz na dobę (20 kropli 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 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, odstępstwa pomiędzy poszczególnymi dawkami muszą być ustalone indywidualnie w zależności od czynności nerek.

Dawkowanie należy zmodyfikować zgodnie z poniższą tabelą.

Aby skorzystać z tabeli, 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 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 do 79	10 mg raz na dobę
Umiarkowane zaburzenia czynności nerek	30 do 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 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 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.

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.

Nie zaleca się stosowania tego produktu leczniczego u dzieci w wieku poniżej 2 lat.

Metylu parahydroksybenzoesan i propylu parahydroksybenzoesan mogą powodować reakcje alergiczne (możliwe reakcje typu późnego).

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 podczas przepisywania produktu kobietom w ciąży lub kobietom karmiącym piersią, ponieważ cetyryzyna przenika do mleka matki.

4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów 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 podawana 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 H_1 i jest praktycznie pozbawiona aktywności cholinolitycznej, zgłaszano pojedyncze przypadki trudności w oddawaniu moczu, zaburzeń akomodacji oka oraz 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)
<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 błony śluzowej jamy 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 w grupie otrzymującej 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 miesiąca życia 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 cetyryzyny do obrotu

Oprócz wymienionych powyżej działań niepożądanych występujących podczas badań klinicznych, zgłaszano pojedyncze przypadki następujących działań niepożądanych po wprowadzeniu cetyryzyny 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, omdlenie, drżenie, dystonia, dyskineza

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, γ -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: obrzęki

Badania diagnostyczne

Rzadko: zwiększenie masy ciała

4.9. Przedawkowanie

Objawy przedawkowania

Objawy obserwowane po przedawkowaniu cetyryzyny związane są przede wszystkim z działaniem na ośrodkowy układ nerwowy, mogą wskazywać także na działanie przeciwcholinergiczne.

Po przyjęciu dawki cetyryzyny co najmniej 5 razy większej od zalecanej dawki dobowej odnotowywano 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.

Zaleca się leczenie objawowe lub podtrzymujące. Jeżeli od zażycia zbyt dużej dawki produktu nie minęło zbyt wiele czasu, należy rozważyć wykonanie płukania żołądka.

Dializa nie jest skuteczną metodą usuwania cetyryzyny z organizmu.

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 H₁. Badania wiązania z receptorem *in vitro* nie wykazały istotnego powinowactwa do innych receptorów niż H₁.

Oprócz działania antagonistycznego w stosunku do receptorów H₁, 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 $1,0 \pm 0,5$ 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 wydalone 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

Pacjenci 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 wynosi około 6 godzin, a u dzieci w wieku 2 do 6 lat wynosi 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 u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny powyżej 40 ml/min) oraz u zdrowych ochotników była podobna. 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, choroby 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 dotyczące cetyryzyny, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego oraz toksycznego wpływu na rozrodczość, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Glicerol
Glikol propylenowy
Sacharyna sodowa (E954)
Metylu parahydroksybenzoesan (E218)
Propylu parahydroksybenzoesan (E216)
Sodu octan trójwodny
Kwas octowy lodowaty
Woda oczyszczona

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3. Okres ważności

2 lata.

6.4. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C. Chronić od światła.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka szklana o pojemności 10 lub 20 ml, z kroplomierzem PE i zakrętką gwarancyjną, zawierająca 10 ml lub 20 ml roztworu, w tekturowym pudełku.

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

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Warszawskie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A.
ul. Karolkowa 22/24; 01-207 Warszawa

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

11038

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

08.04.2004 r.
24.10.2006 r.
29.04.2008 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Z upoważnienia Zarządu

Renata Szwed
Główny Specjalista ds. Medycznych