CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Cetip, 10 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletka powlekana zawiera 10 mg cetyryzyny dichlorowodorku.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza jednowodna: 65,00 mg

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Białe lub prawie białych tabletki powlekane o kształcie kapsułek z linią podziału na jednej stronie i wytłoczonym znakiem „10” na drugiej.

Tabletkę można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Pacjenci dorośli oraz dzieci i młodzież w wieku od 6 lat:

Cetyryzyna jest wskazana do stosowania w celu łagodzenia objawów dotyczących nosa i oczu, występujących w przebiegu sezonowego i całorocznego zapalenia błony śluzowej nosa.

Cetyryzyna jest wskazana do stosowania w celu łagodzenia objawów przewlekłej pokrzywki idiopatycznej.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Sposób podawania: podanie doustne.

Tabletki należy połykać, popijając szklanką wody.

Dawkowanie:

Dzieci w wieku od 6 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 raz na dobę (1 tabletka).

Pacjenci w podeszłym wieku: dane nie wskazują na konieczność zmniejszenia dawki u pacjentów 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), to w przypadku braku możliwości zastosowania alternatywnego leczenia należy indywidualnie ustalić odstępy pomiędzy kolejnymi dawkami w zależności od stopnia wydolności nerek. Dawkę należy modyfikować zgodnie z danymi zawartymi w poniższej tabeli. W celu skorzystania z tabeli dawkowania konieczna jest znajomość wyrażonej w ml/min szacunkowej wartości klirensu kreatyniny (Cl_{kr}) u pacjenta. Wartość Cl_{kr} (w ml/min) można oszacować na podstawie wartości stężenia kreatyniny w surowicy (wyrażonej w mg/dl) stosując następujący wzór:

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

Modyfikacja dawkowania u dorosłych pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Grupa pacjentów	**Klirens kreatyniny (ml/min)**	**Dawka i częstość podawania**
Pacjenci z prawidłową czynnością nerek	80	10 mg raz na dobę
Pacjenci z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek	50 – 79	10 mg raz na dobę
Pacjenci z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek	30 – 49	5 mg raz na dobę
Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek	< 30	5 mg co 2 dni
Pacjenci ze schyłkową niewydolnością nerek – pacjenci dializowani	< 10	Podawanie leku przeciwwskazane

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby: nie jest konieczne dostosowanie dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby i nerek: zaleca się dostosowanie dawkowania (patrz wyżej: „Pacjenci z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek").

Dzieci i młodzież:

Cetyryzyny nie należy stosować u dzieci w wieku poniżej 6 lat ze względu na obawy związane z bezpieczeństwem.

U dzieci i młodzieży z zaburzeniami czynności nerek dawkę należy dostosować indywidualnie na podstawie wartości klirensu kreatyniny, wieku i masy ciała pacjenta.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1, na hydroksyzynę lub na którąkolwiek pochodną piperazyny.

Ciężkie zaburzenia czynności nerek z klirensem kreatyniny poniżej 10 ml/min.

Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować cetyryzyny w postaci tabletek powlekanych.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ten produkt leczniczy zawiera laktozę jednowodną.

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

W dawkach leczniczych nie wykazano klinicznie istotnych interakcji z alkoholem (dla stężenia alkoholu we krwi wynoszącego 0,5 g/l). Mimo to zaleca się zachowanie środków ostrożności w przypadku jednoczesnego spożywania alkoholu.

Zaleca się zachowanie ostrożności u pacjentów z padaczką oraz u pacjentów z ryzykiem wystąpienia drgawek.

Stosowanie tabletek powlekanych nie jest zalecane u dzieci w wieku poniżej 6 lat, ponieważ ta postać farmaceutyczna nie pozwala na odpowiednie dostosowanie dawkowania.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Ze względu na profil farmakokinetyczny, farmakodynamiczny i tolerancji cetyryzyny nie należy spodziewać się żadnych interakcji w przypadku tego leku przeciwhistaminowego.
W przeprowadzonych badaniach nad interakcjami nie stwierdzono ani interakcji farmakodynamicznych, ani istotnych interakcji farmakokinetycznych, szczególnie w przypadku pseudoefedryny i teofiliny (400 mg/dobę).
Pokarm nie zmniejsza stopnia wchłaniania cetyryzyny, choć zmniejsza szybkość jej wchłaniania.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dane na temat stosowania cetyryzyny u kobiet w ciąży są ograniczone.

Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Jako środek ostrożności zaleca się unikanie stosowania produktu Cetip tabletki powlekane podczas ciąży.

Karmienie piersią
Istnieją doniesienia o przenikaniu cetyryzyny do mleka kobiecego. Należy unikać stosowania cetyryzyny w okresie karmienia piersią.

Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na ciążę, rozwój zarodka i płodu, poród lub rozwój pourodzeniowy. Należy zachować ostrożność przepisując cetyryzynę kobietom w ciąży lub kobietom karmiącym piersią, gdyż lek ten przenika do mleka kobiecego.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Ten produkt leczniczy wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.
Obiektywna ocena zdolności prowadzenia pojazdów, latencji snu i sprawności psychofizycznej nie wykazała żadnych klinicznie istotnych działań przy zalecanej dawce 10 mg.
Pacjenci, którzy zamierzają prowadzić pojazd, wykonywać potencjalnie niebezpieczne czynności lub obsługiwać maszyny nie powinni przekraczać zalecanej dawki i powinni wziąć pod uwagę reakcję

organizmu na ten produkt leczniczy. U wrażliwych pacjentów jednoczesne stosowanie z alkoholem lub innych substancji wpływających depresyjnie na OUN może powodować dalsze zmniejszenie czujności i pogorszenie sprawności psychofizycznej.

4.8 Działania niepożądane

Badania kliniczne wykazały, że cetyryzyna stosowana w zalecanej dawce wywiera niewielkie działania niepożądane w obrębie OUN, w tym senność, zmęczenie, zawroty głowy i ból głowy. W niektórych przypadkach donoszono o paradoksalnym pobudzeniu OUN.
Chociaż cetyryzyna jest wybiórczym antagonistą obwodowych receptorów H_1 i jest praktycznie pozbawiona działania cholinolitycznego, to opisywano pojedyncze przypadki trudności w oddawaniu moczu, zaburzeń akomodacji i suchości w jamie ustnej.
Opisywano przypadki zaburzeń czynności wątroby ze zwiększoną aktywnością enzymów wątrobowych i zwiększonym stężeniem bilirubiny. Zaburzenia te w większości przypadków ustępują po przerwaniu leczenia cetyryzyny dichlorowodorku.
Badania kliniczne
W kontrolowanych i prowadzonych z zastosowaniem podwójnie ślepej próby badaniach klinicznych i farmakologiczno-klinicznych porównujących cetyryzynę i placebo bądź inne leki przeciwhistaminowe (przy dawce cetyryzyny wynoszącej 10 mg na dobę), z których dostępne są ilościowe dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania, wzięło udział ponad 3200 pacjentów, którzy otrzymywali cetyryzynę. W tej grupie pacjentów wymienione niżej działania niepożądane opisywano z częstością 1,0% lub większą w przypadku cetyryzyny podawanej w dawce 10 mg w badaniach kontrolowanych placebo:

Działania niepożądane (terminologia działań niepożądanych wg WHO)	**Cetyryzyna 10 mg (n=3260)**	**Placebo (n=3061)**
Zaburzenia ogólne Zmęczenie	1,63%	0,95%
Zaburzenia ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego Zawroty głowy Ból głowy	1,10% 7,42%	0,98% 8,07%
Zaburzenia układu pokarmowego Ból brzucha Suchość w jamie ustnej Nudności	0,98% 2,09% 1,07%	1,08% 0,82% 1,14%
Zaburzenia psychiczne Senność	9,63%	5,00%
Zaburzenia układu oddechowego Zapalenie gardła	1,29%	1,34%

Choć senność występowała statystycznie częściej niż w przypadku stosowania placebo, objaw ten w większości przypadków charakteryzował się małym lub umiarkowanym nasileniem. Obiektywne testy, jak stwierdzono w innych badaniach, wykazały, że u zdrowych młodych ochotników przyjmowanie zalecanych dawek dobowych nie ma wpływu na wykonywanie typowych codziennych czynności.
Działania niepożądane stwierdzane z częstością 1% lub większą u dzieci w wieku od 6 do 12 lat biorących udział w kontrolowanych placebo badaniach klinicznych lub farmakologiczno-klinicznych to:

Działania niepożądane (terminologia działań niepożądanych wg WHO)	Cetyryzyna 10 mg (n=1656)	Placebo (n=1294)
Zaburzenia układu pokarmowego Biegunka	1,0%	0,6%
Zaburzenia psychiczne Senność	1,8%	1,4%
Zaburzenia układu oddechowego Zapalenie błony śluzowej nosa	1,4%	1,1%
Zaburzenia ogólne Zmęczenie	1,0%	0,3%

Dane z okresu po wprowadzeniu leku do obrotu
Oprócz działań niepożądanych zgłaszanych podczas badań klinicznych i wymienionych powyżej, w okresie po wprowadzeniu leku do obrotu odnotowano wymienione poniżej pojedyncze przypadki działań niepożądanych. Dla tych rzadziej odnotowywanych działań niepożądanych częstość występowania (często: ≥1/100 do 1/10; niezbyt często: ≥1/1000 do 1/100; rzadko: ≥10 000 do 1/1000; bardzo rzadko: <1/10 000; częstość nieznana: nie może być określona na podstawie dostępnych danych) oszacowano na podstawie danych z okresu po wprowadzeniu leku do obrotu.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego:
Bardzo rzadko: małopłytkowość

Zaburzenia układu immunologicznego:
Rzadko: nadwrażliwość
Bardzo rzadko: wstrząs anafilaktyczny

Zaburzenia psychiczne:
Niezbyt często: pobudzenie psychoruchowe
Rzadko: agresja, dezorientacja, depresja, omamy, bezsenność
Bardzo rzadko: tiki

Zaburzenia układu nerwowego:
Niezbyt często: parestezje
Rzadko: drgawki, zaburzenia ruchowe
Bardzo rzadko: zaburzenia smaku, omdlenie, drżenie, dystonia, dyskinezy

Zaburzenia oka:
Bardzo rzadko: zaburzenia akomodacji, nieostre widzenie, rotacja gałek ocznych

Zaburzenia serca:
Rzadko: częstoskurcz

Zaburzenia żołądka i jelit:
Niezbyt często: biegunka

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:
Rzadko: zaburzenia czynności wątroby (zwiększona aktywność aminotransferaz, fosfatazy alkalicznej i gamma-glutamylotranspeptydazy oraz 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

a) Objawy

Objawy obserwowane po przedawkowaniu cetyryzyny wynikają głównie z jej działania na OUN lub działania mogącego sugerować wpływ cholinolityczny.

Działania niepożądane opisywane po zażyciu dawki co najmniej 5 razy większej od zalecanej dawki dobowej są następujące: dezorientacja, biegunka, zawroty głowy, zmęczenie, ból głowy, złe samopoczucie, rozszerzenie źrenic, świąd, niepokój ruchowy, sedacja, senność, osłupienie, częstoskurcz, drżenie i zatrzymanie moczu.

b) Postępowanie

W razie przedawkowania zaleca się leczenie objawowe lub podtrzymujące. Jeśli od przedawkowania minęło stosunkowo niewiele czasu, należy rozważyć płukanie żołądka.

Nie jest znana swoista odtrutka na cetyryzynę.

Cetyryzyna nie jest skutecznie usuwana podczas dializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Cetyryzyna, metabolit hydroksyzyny u ludzi, jest silnie działającym i wybiórczym antagonistą obwodowych receptorów H_1. Prowadzone w warunkach *in vitro* badania dotyczące wiązania z receptorami nie wykazały oznaczalnego powinowactwa do receptorów innych niż receptory H_1. Oprócz antagonistycznego wpływu na receptory H_1, cetyryzyna wykazuje właściwości przeciwalergiczne: w dawce 10 mg raz lub dwa razy na dobę hamuje ona napływ komórek późnej fazy reakcji alergicznej, eozynofilii, w skórze i spojówkach pacjentów z atopią poddanych ekspozycji na alergen.

W badaniach z udziałem zdrowych ochotników wykazano, że cetyryzyna w dawce 5 mg i 10 mg wykazuje silne działanie hamujące reakcję polegającą na powstawaniu bąbli i zaczerwienienia w odpowiedzi na bardzo duże stężenia histaminy w skórze, choć nie ustalono związku ze skutecznością.

W 35-dniowym badaniu z udziałem dzieci w wieku od 5 do 12 lat nie stwierdzono tolerancji na działanie przeciwhistaminowe cetyryzyny (nie stwierdzono zahamowania odczynu polegającego na powstawaniu bąbli i zaczerwienienia). Po przerwaniu leczenia za pomocą cetyryzyny podawanej w dawkach wielokrotnych skóra powraca do prawidłowej reaktywności na histaminę w ciągu 3 dni.

W sześciotygodniowym badaniu kontrolowanym placebo z udziałem 186 pacjentów z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i jednocześnie występującą łagodną lub umiarkowaną astmą oskrzelową stosowanie cetyryzyny w dawce 10 mg raz na dobę prowadziło do złagodzenia objawów zapalenia błony śluzowej nosa i nie wpływało na czynność płuc. Badanie to potwierdza bezpieczeństwo stosowania cetyryzyny u pacjentów z alergią i z łagodną lub umiarkowaną astmą oskrzelową.

W badaniu kontrolowanym placebo cetyryzyna podawana w dużej dawce dobowej wynoszącej 60 mg przez siedem dni nie prowadziła do statystycznie znamiennego wydłużenia odstępu QT.
Wykazano, że cetyryzyna stosowana w zalecanych dawkach poprawia jakość życia u pacjentów z całorocznym i sezonowym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Stężenie maksymalne w osoczu w stanie stacjonarnym wynosi około 300 ng/ml i uzyskiwane jest w ciągu 1,0 ±0,5 h. Podczas podawania cetyryzyny w dawkach dobowych wynoszących 10 mg przez 10 dni nie zaobserwowano jej kumulacji w organizmie. Rozkład wartości takich parametrów farmakokinetycznych, jak maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) i pole powierzchni pod krzywą (AUC), jest jednomodalny u zdrowych ochotników.

Pokarm nie zmniejsza stopnia wchłaniania cetyryzyny, ale zmniejsza szybkość jej wchłaniania.
W przypadku podawania cetyryzyny w postaci roztworu, kapsułek i tabletek, jej biodostępność jest podobna.

Pozorna objętość dystrybucji wynosi 0,50 l/kg. Stopień wiązania cetyryzyny z białkami osocza wynosi 93 ±0,3%. Cetyryzyna nie wpływa na wiązanie warfaryny z białkami osocza.

Cetyryzyna nie ulega w znaczącym stopniu metabolizmowi pierwszego przejścia. Około jednej trzeciej dawki jest wydalane w postaci niezmienionej z moczem. Okres półtrwania w fazie końcowej wynosi około 10 godzin.
Cetyryzyna wykazuje kinetykę liniową w zakresie dawek od 5 mg do 60 mg.

Szczególne populacje pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku: Po podanej doustnie dawce jednorazowej wynoszącej 10 mg okres półtrwania wydłużył się o około 50%, a klirens zmniejszył się o 40% u 16 pacjentów w podeszłym wieku w porównaniu z pacjentami młodszymi. Wydaje się, że zmniejszenie klirensu cetyryzyny u tych ochotników w podeszłym wieku jest związane z zaburzeniami czynności nerek.

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

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek: Farmakokinetyka leku u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny powyżej 40 ml/min) i u zdrowych ochotników była podobna. U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek stwierdzono trzykrotne wydłużenie okresu półtrwania i 70% zmniejszenie klirensu leku w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami.

U pacjentów poddawanych hemodializie (klirens kreatyniny poniżej 7 ml/min), którym podano doustnie dawkę pojedynczą cetyryzyny wynoszącą 10 mg, stwierdzono trzykrotne wydłużenie okresu półtrwania i 70% zmniejszenie klirensu leku w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami. Podczas hemodializy cetyryzyna była usuwana z organizmu w niewielkim stopniu. Dostosowanie dawkowania jest konieczne u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby: U pacjentów z przewlekłymi chorobami wątroby (choroby miąższu wątroby, choroby przebiegające z cholestazą, marskość żółciowa wątroby), którym podano doustnie dawkę pojedynczą cetyryzyny wynoszącą 10 mg lub 20 mg, stwierdzono wydłużenie okresu półtrwania o 50% i zmniejszenie klirensu leku 40% w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami.

Dostosowanie dawkowania jest konieczne jedynie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, u których jednocześnie występują zaburzeniami 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 szczególnego zagrożenia dla człowieka.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych
Rdzeń tabletki:
laktoza jednowodna,
skrobia kukurydziana,
skrobia żelowana kukurydziana,
talk,
magnezu stearynian

Otoczka:
hypromeloza,
makrogol 6000,
tytanu dwutlenek (E 171),
talk

6.2 Niezgodności farmaceutyczne
Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności
3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania
Brak specjalnych zaleceń dotyczących warunków przechowywania.

6.5 Rodzaj i wielkość opakowania
Blistry PVC/Aluminium po 10 tabletek w tekturowym pudełku.
Wielkości opakowań: 10 tabletek powlekanych

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania
Brak szczególnych wymagań dotyczących usuwania.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

VITAMA S.A.
ul. Bonifraterska 17
00-203 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 20086

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15 maja 2012 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

12 listopada 2013 r.