

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Zyrtec 10 mg/ml picături orale, soluție

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare ml de picături orale, soluție conține diclorhidrat de cetirizină 10 mg; o picătură de soluție conține diclorhidrat de cetirizină 0,5 mg

Excipienți cu efect cunoscut:

- un ml de soluție conține para-hidroxi-benzoat de metil 1,35 mg
- un ml de soluție conține para-hidroxi-benzoat de propil 0,15 mg

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Picături orale, soluție

Lichid limpede și incolor, cu gust dulceag și amăru.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Diclorhidratul de cetirizină 10 mg/ml, picături orale, soluție, este indicat la adulți, adolescenți și copii cu vârsta mai mare de 2 ani:

- pentru ameliorarea simptomelor nazale și oculare ale rinitei alergice sezoniere și perene.
- pentru ameliorarea simptomelor urticariei cronice idiopatice.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

10 mg o dată pe zi (20 de picături).

Grupe speciale de pacienți

Pacienți vârstnici

Nu există date clinice care să sugereze că dozele trebuie reduse la vârstnici, cu condiția ca funcția renală să fie normală.

Insuficiență renală

Nu sunt disponibile date care să documenteze raportul eficacitate/siguranță la pacienții cu insuficiență renală. Deoarece cetirizina este în principal excretată pe cale renală (vezi pct. 5.2), în cazurile în care nu poate fi utilizat un tratament alternativ, intervalele dintre dozele administrate trebuie să fie

individualizate în funcție de gradul de insuficiență renală. Se va consulta tabelul următor și se va ajusta doza conform recomandărilor.

Ajustarea dozei la pacienții adulți cu insuficiență renală

Grup	Rata estimată de filtrare glomerulară (eRFG) (ml/min)	Doză și frecvență
Funcție renală normală	≥ 90	10 mg o dată pe zi
Insuficiență renală ușoară	60 – < 90	10 mg o dată pe zi
Insuficiență renală moderată	30 – < 60	5 mg o dată pe zi
Insuficiență renală severă	15 - < 30 nu necesită dializă	5 mg o dată la 2 zile
Boală renală în stadiul terminal	< 15 pacienți cărora li se efectuează ședințe de dializă	Contraindicat

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții care au numai insuficiență hepatică.

La pacienți cu insuficiență hepatică și renală se recomandă ajustarea dozei (vezi mai sus Insuficiență renală).

Copii și adolescenți

Copii cu vârsta cuprinsă între 2 și 6 ani: 2,5 mg de două ori pe zi (5 picături de două ori pe zi).

Copii cu vârsta cuprinsă între 6 și 12 ani: 5 mg de două ori pe zi (10 picături de două ori pe zi).

Adolescenți cu vârsta peste 12 ani: 10 mg o dată pe zi (20 de picături).

La copii și adolescenți cu insuficiență renală doza trebuie ajustată individual, în funcție de clearance-ul renal al pacientului, de vârsta și de greutatea sa.

Mod de administrare

Picăturile trebuie turnate într-o linguriță sau diluate în apă, și apoi administrate oral.

Dacă se folosește diluarea, trebuie ținut seamă de faptul că, în special pentru administrarea la copii, volumul de apă la care se adaugă picăturile, trebuie adaptat în funcție de cantitatea de apă pe care pacientul este capabil să o înghită. Soluția diluată trebuie administrată imediat.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă, la oricare din excipienții enumerați la pct. 6.1, la hidroxizină sau la orice derivat de piperazină.

Pacienți cu insuficiență renală terminală cu e-RFG (Rata estimată a Filtrării Glomerulare) sub 15 ml/min.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

În condițiile administrării dozelor terapeutice nu s-a putut demonstra prezența unor interacțiuni semnificative din punct de vedere clinic cu alcoolul etilic (pentru o alcoolemie de 0,5 g/l). Totuși, se recomandă prudență în cazul administrării concomitente cu alcoolul etilic.

Trebuie manifestată precauție la pacienții cu factori predispozanți pentru retenție urinară (de ex. leziune a măduvei spinării, hiperplazie de prostată), întrucât cetirizina poate crește riscul de retenție urinară.

Se recomandă precauție la pacienții epileptici și la pacienții cu risc de convulsii.

Para-hidroxibenzoatul de metil și para-hidroxibenzoatul de propil pot provoca reacții alergice (posibil de tip întârziat).

Răspunsul la testele cutanate alergologice este inhibat de administrarea de antihistaminice și este necesară o perioadă de pauză (de 3 zile) înainte de efectuarea acestora.

Pruritul și/sau urticaria pot apărea atunci când administrarea cetirizinei este oprită, chiar dacă aceste simptome nu au fost prezente înainte de începerea tratamentului. În unele cazuri, simptomele pot fi intense și pot necesita reluarea tratamentului. Simptomele ar trebui să dispară atunci când tratamentul este reluat.

Copii și adolescenți

Utilizarea medicamentului nu este recomandată la sugari și la copii mici cu vârsta sub 2 ani.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Având în vedere farmacocinetica, farmacodinamica și profilul de toleranță al cetirizinei, nu sunt de așteptat interacțiuni medicamentoase cu acest antihistaminic. De fapt, în studiile de interacțiune medicamentoasă efectuate, în special pentru pseudoefedrină sau teofilină (400 mg/ zi), nu au fost raportate nici interacțiuni farmacodinamice, nici interacțiuni farmacocinetice semnificative.

Gradul absorbției cetirizinei nu este diminuat de ingestia de alimente, deși viteza de absorbție este scăzută.

La pacienții cu sensibilitate cunoscută, utilizarea concomitentă cu alcoolul etilic și alte medicamente cu efect deprimant asupra SNC poate determina scăderea suplimentară a vigilenței și afectarea performanței, deși cetirizina nu potențează efectul alcoolului (niveluri sanguine de 0,5 g/l).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Pentru cetirizină, date colectate prospectiv cu privire la rezultatele sarcinilor nu sugerează un potențial de toxicitate maternă sau fetală/embrionară superior ratelor de fundal.

Studiile efectuate la animale nu indică efecte nocive directe sau indirecte asupra sarcinii, dezvoltării embrionare/fetale, nașterii sau dezvoltării postnatale. Se recomandă precauție în cazul prescrierii la femeile gravide.

Alăptarea

Cetirizina trece în laptele matern. Nu se poate exclude riscul de reacții adverse la sugarii alăptați. Cetirizina se elimină în laptele uman în concentrații reprezentând 25% până la 90% din concentrațiile măsurate în plasmă, în funcție de timpul de prelevare după administrare. Prin urmare, se recomandă precauție în cazul prescrierii cetirizinei la femeile care alăptează.

Fertilitatea

Sunt disponibile date limitate cu privire la fertilitatea umană, dar nu a fost identificat niciun motiv de îngrijorare referitor la siguranță.

Datele de la animale nu indică vreun motiv de îngrijorare referitor la siguranța pentru reproducerea umană.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Măsurarea obiectivă a capacității de a conduce vehicule, a latenței de adormire și a performanței la linia de producție nu au evidențiat efecte relevante clinic la doza recomandată de 10 mg. Totuși, pacienții care experimentează somnolență trebuie să se abțină de la conducerea vehiculelor, de la angajarea în activități potențial periculoase sau manipularea de utilaje. Ei nu trebuie să depășească doza recomandată și trebuie să ia în considerare reacția personală la acest medicament.

4.8 Reacții adverse

Studii clinice

- *Prezentare generală*

Studiile clinice au arătat că, administrată în dozele recomandate, cetirizina determină reacții adverse minore la nivelul SNC, incluzând somnolență, fatigabilitate, amețeli și cefalee. În anumite cazuri a fost raportată stimularea paradoxală a SNC.

Deși cetirizina este un antagonist selectiv al receptorilor H₁ periferici și relativ, fără activitate anticolinergică, au fost raportate cazuri izolate de dificultăți la micțiune, tulburări de acomodare vizuală și xerostomie.

Au fost raportate cazuri de afectare a funcției hepatice cu creștere a concentrațiilor plasmatiche ale enzimelor hepatice însoțite de creștere a bilirubinei. Majoritatea acestor cazuri s-au remis la întreruperea tratamentului cu diclorhidrat de cetirizină.

- *Enumerarea reacțiilor adverse*

Studiile clinice controlate dublu-orb care au comparat cetirizina cu placebo sau cu alte antihistaminice la doza recomandată (10 mg pe zi pentru cetirizină), pentru care sunt disponibile date cuantificate privind siguranța, au inclus peste 3200 de subiecți expuși la cetirizină.

Din rezultatele cumulate, în studiile controlate cu placebo, pentru cetirizină 10 mg s-au raportat următoarele reacții adverse, cu frecvența de 1,0 % sau mai mare:

Reacții adverse (OMS-ART)	Cetirizină 10 mg (nr= 3260)	Placebo (nr = 3061)
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare Fatigabilitate	1,63 %	0,95 %
Tulburări ale sistemului nervos Amețeli Cefalee	1,10 % 7,42 %	0,98 % 8,07 %
Tulburări gastro-intestinale Durere abdominală Xerostomie Greață	0,98 % 2,09 % 1,07 %	1,08 % 0,82 % 1,14 %
Tulburări psihice Somnolență	9,63 %	5,00 %
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale Faringită	1,29 %	1,34 %

Deși din punct de vedere statistic somnolența a fost mai frecventă decât în grupul placebo, aceasta a fost ușoară până la moderată în majoritatea cazurilor. Studiile clinice efectuate la voluntari tineri sănătoși au demonstrat în mod obiectiv că activitățile cotidiene nu sunt afectate la doza zilnică recomandată.

Copii și adolescenți

Reacțiile adverse observate cu o frecvență de 1,0 % și peste, la copii cu vârste cuprinse între 6 luni și 12 ani incluși în studiile clinice placebo-controlate, au fost :

Reacții adverse (OMS-ART)	Cetirizină (nr=1656)	Placebo (nr =1294)
Tulburări gastro-intestinale Diaree	1,0 %	0,6 %
Tulburări psihice Somnolență	1,8 %	1,4 %
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale Rinită	1,4 %	1,1 %
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare Oboseală	1,0 %	0,3 %

Experiența după punerea pe piață

Pe lângă reacțiile adverse raportate în cadrul studiilor clinice și prezentate mai sus, în cadrul experienței după punerea pe piață au fost observate următoarele reacții adverse.

Reacțiile adverse sunt descrise conform clasificării MedDRA, iar frecvența este estimată pe baza experienței după punerea pe piață.

Frecvențele sunt definite după cum urmează: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tulburări hematologice și limfatice

Foarte rare: trombocitopenie

Tulburări ale sistemului imunitar

Rare: hipersensibilitate

Foarte rare: șoc anafilactic

Tulburări metabolice și de nutriție

Cu frecvență necunoscută: creșterea apetitului

Tulburări psihice

Mai puțin frecvente: agitație

Rare: agresivitate, confuzie, depresie, halucinații, insomnie

Foarte rare: ticuri

Cu frecvență necunoscută: idei de suicid, coșmar

Tulburări ale sistemului nervos

Mai puțin frecvente: parestezii

Rare: convulsii

Foarte rare: disgeuzie, sincopă, tremor, distonie, diskinezie

Cu frecvență necunoscută: amnezie, tulburări de memorie

Tulburări oculare

Foarte rare: tulburări de acomodare, vedere încețoșată, crize oculogire

Tulburări acustice și vestibulare:

Cu frecvență necunoscută: vertij

Tulburări cardiace

Rare: tahicardie

Tulburări gastro-intestinale

Mai puțin frecvente: diaree

Tulburări hepatobiliare

Rare: afectare a funcției hepatice (concentrații plasmatice crescute ale transaminazelor, fosfatazei alcaline, γ -GT și bilirubinei)

Cu frecvență necunoscută: hepatită

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Mai puțin frecvente: prurit, erupții cutanate tranzitorii

Rare: urticarie

Foarte rare: angioedem, erupție medicamentoasă fixă

Cu frecvență necunoscută: pustuloză exantematică acută generalizată

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

Cu frecvență necunoscută: artralgie, mialgie

Tulburări renale și ale căilor urinare

Foarte rare: disurie, enurezis

Cu frecvență necunoscută: retenție urinară

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Mai puțin frecvente: astenie, stare generală de rău

Rare: edeme

Investigații diagnostice

Rare: creștere în greutate

Descrierea reacțiilor adverse selectate

După întreruperea tratamentului cu cetirizină, au fost raportate pruritul (mâncărime intensă) și/sau urticaria.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Simptome

Simptomele observate după administrarea unei supradoze de cetirizină sunt asociate în principal cu efecte asupra SNC sau cu manifestări care pot sugera un efect anticolinergic.

Reacțiile adverse raportate după ingestia unei doze de cel puțin 5 ori mai mare decât doza zilnică recomandată sunt: confuzie, diaree, amețeli, fatigabilitate, cefalee, stare generală de rău, midriază, prurit, neliniște, sedare, somnolență, stupor, tahicardie, tremor și retenție urinară.

Tratament

Nu există un antidot specific pentru cetirizină.

În caz de supradozaj, se recomandă tratament simptomatic și de susținere. Lavajul gastric poate fi avut în vedere la scurt timp după ingestia medicamentului.

Cetirizina nu se elimină eficient prin hemodializă.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antihistaminice de uz sistemic, derivați de piperazină, codul ATC: R06A E07

Mecanism de acțiune

Cetirizina, un metabolit al hidroxizinei, este un antagonist puternic și selectiv al receptorilor H₁ periferici. Studiile efectuate *in vitro*, privind legarea de receptori, nu au arătat o afinitate măsurabilă pentru alți receptori decât receptorii H₁.

Efecte farmacodinamice

Pe lângă efectul său anti-H₁, s-a demonstrat că cetirizina exercită și acțiuni antialergice: la o doză de 10 mg administrată o dată sau de două ori pe zi, ea inhibă faza tardivă de chemotactism a eozinofilelor, la nivel cutanat și la nivelul țesutului conjunctiv, la subiecți atopici supuși testelor de provocare la alergeni.

Eficacitate și siguranță clinică

Studiile efectuate la voluntari sănătoși au arătat că, prin administrarea de cetirizină 5 sau 10 mg, sunt puternic inhibitate reacțiile hiperemice inflamatorii, determinate de concentrații foarte mari de histamină în piele, dar corelația cu eficacitatea nu a fost stabilită.

Într-un studiu controlat cu placebo, cu durată de șase săptămâni, la 186 pacienți cu rinită alergică și astm bronșic ușor până la moderat concomitent, cetirizina administrată în doză de 10 mg zilnic a îmbunătățit simptomele rinitei alergice și nu a modificat funcția pulmonară. Acest studiu susține siguranța administrării cetirizinei la pacienții alergici, cu astm bronșic ușor până la moderat.

Într-un studiu controlat cu placebo, administrarea cetirizinei în doză zilnică maximă de 60 mg, timp de șapte zile, nu a determinat prelungiri semnificative statistic ale intervalului QT.

La doza recomandată, cetirizina a demonstrat că îmbunătățește calitatea vieții pacienților cu rinită alergică sezonieră sau perenă.

Copii și adolescenți

Într-un studiu efectuat la copii cu vârste cuprinse între 5 și 12 ani, cu durată de 35 zile, nu s-a observat toleranță la efectul antihistaminic al cetirizinei (supresia reacțiilor hiperemice inflamatorii). În cazul opririi tratamentului cu cetirizină după administrarea de doze repetate, restabilirea reactivității normale a țesutului cutanat la histamină are loc în decurs de 3 zile.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Concentrația plasmatică maximă la starea de echilibru este de aproximativ 300 ng/ml și se atinge în decurs de $1,0 \pm 0,5$ ore. Distribuția parametrilor farmacocinetici, cum sunt concentrația plasmatică maximă (C_{max}) și aria de sub curba concentrației plasmatice maxime în funcție de timp (ASC), este unimodală.

Gradul absorbției cetirizinei nu este redus de ingestia de alimente, deși viteza absorbției este scăzută. Biodisponibilitatea cetirizinei administrată sub formă de soluție, capsule sau comprimate, este similară.

Distribuție

Volumul aparent de distribuție este 0,50 l/kg. Cetirizina se leagă de proteinele plasmatică în proporție de $93 \pm 0,3$ %. Cetirizina nu modifică legarea warfarinei de proteinele plasmatică.

Metabolizare

Cetirizina nu suferă metabolizare marcată la primul pasaj hepatic.

Eliminare

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de aproximativ 10 ore și nu s-a observat acumulare după administrarea zilnică de doze de 10 mg timp de 10 zile. Aproximativ două treimi din doza administrată este excretată în urină sub formă nemodificată.

Linearitate/non-linearitate

Cetirizina prezintă o cinetică liniară la doze cuprinse între 5 și 60 mg.

Insuficiență renală: Farmacocinetica medicamentului a fost asemănătoare la pacienții cu insuficiență renală ușoară (clearance-ul creatininei mai mare de 40 ml/min) și la voluntari sănătoși. La pacienții cu insuficiență renală moderată, timpul de înjumătățire plasmatică a fost de 3 ori mai mare și clearance-ul cetirizinei cu 70% mai scăzut față de voluntarii sănătoși.

La pacienții cărora li se efectuează ședințe de hemodializă (clearance-ul creatininei mai mic de 7 ml/min), cărora li s-a administrat o doză unică de 10 mg cetirizină, timpul de înjumătățire plasmatică a crescut de 3 ori și clearance-ul cetirizinei a scăzut cu 70% comparativ cu voluntarii sănătoși. Cetirizina se elimină într-o proporție mică prin hemodializă. De aceea, la pacienții cu insuficiență renală moderată sau severă este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 4.2).

Insuficiență hepatică: După administrarea unei doze unice de 10 sau 20 mg cetirizină la pacienții cu afecțiune hepatică cronică (hepatocelulară, colestatică și ciroză biliară), timpul de înjumătățire plasmatică a crescut cu 50% și clearance-ul cetirizinei a scăzut cu 40% comparativ cu subiecții sănătoși.

Ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică este necesară numai dacă aceasta este însoțită concomitent de insuficiență renală.

Vârstnici: După administrarea orală a unei doze unice de 10 mg la 16 subiecți vârstnici, timpul de înjumătățire plasmatică a crescut cu aproximativ 50%, iar clearance-ul a fost redus cu 40% față de subiecții normali. Scăderea clearance-ului cetirizinei la acești voluntari vârstnici pare să fie în directă corelație cu scăderea funcției lor renale.

Sugari, copii mici și copii: Timpul de înjumătățire plasmatică al cetirizinei este de aproximativ 6 ore la copiii cu vârste cuprinse între 6 și 12 ani și de 5 ore la cei cu vârste cuprinse între 2 și 6 ani. La sugari și copii mici, cu vârste cuprinse între 6 și 24 luni, timpul de înjumătățire este redus la 3,1 ore.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, carcinogenitatea, toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltare.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

- Glicerol

- Propilenglicol
- Zaharină sodică
- p-Hidroxibenzoat de metil (E 218)
- p-Hidroxibenzoat de propil (E 216)
- Acetat de sodiu
- Acid acetic glacial
- Apă purificată

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

Produs finit: 5 ani

După prima deschidere: 3 luni

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din sticlă brună (tip III) cu volum de 10, 15 sau 20 ml, prevăzut cu picurător din polietilenă de joasă densitate și capac din polipropilenă albă cu sistem de închidere securizat pentru copii.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale

Orice medicament neutilizat sau medicament rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

UCB Pharma GmbH
Alfred Nobel, Strasse 10, 40789 Monheim,
Germania

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

5076/2012/01-02-03

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

19 Octombrie 2012

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iunie 2023