

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ZODAC® film-coated tablets 10 mg  
ЗОДАК филмирани таблетки 10 mg

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към РУ .....	2305 / 18.06.08
Одобрено: .....	18 / 03.06.08

### 1. Търговско име на лекарствения продукт

ZODAC®

ЗОДАК

### 2. Качествен и количествен състав

Лекарствено вещество: Cetirizine dihydrochloride 10 mg в 1 филмирана таблетка

### 3. Лекарствена форма

Филмирани таблетки

Външен вид: бели или почти бели продълговати филмирани таблетки с делителна черта.

### 4. Клинични данни

#### 4.1. Показания

Cetirizine е показан за облекчаване на симптомите свързани със сезонни и целогодишни алергични ринити, като постназален секрет, назален пруритус и кихане, както и други симптоми свързани с алергичен конюнктивит.

Cetirizine е показан също така и при различни видове пруритус и уртикария, включително хронична идиопатична уртикария.

#### 4.2. Дозировка и начин на приложение

Лекарственият продукт е забранен за употреба за деца под 1 годишна възраст.

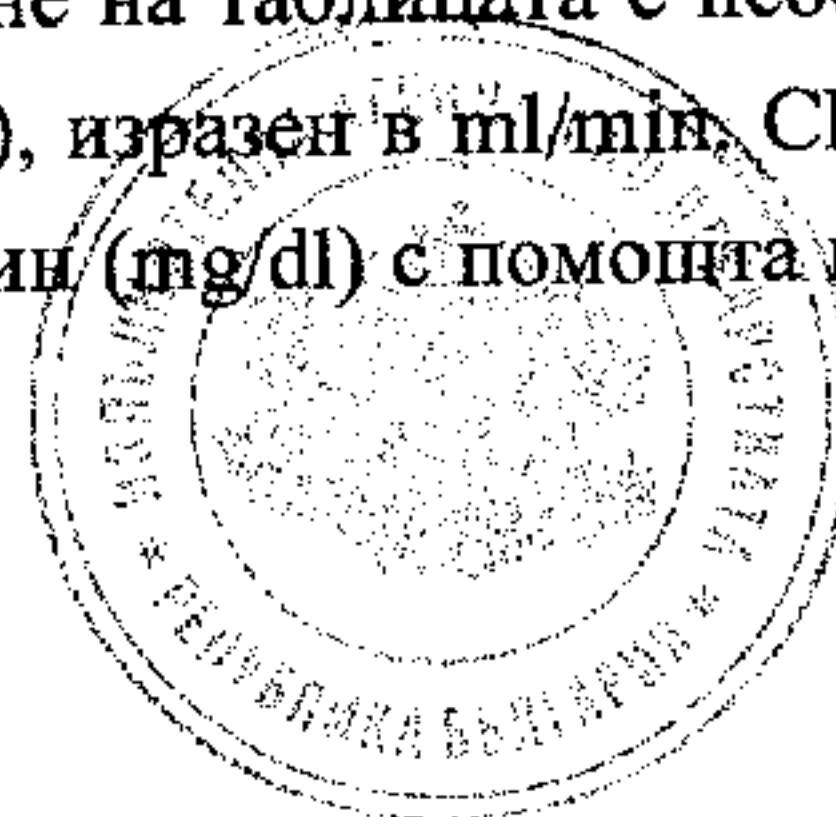
Възрастни и деца над 6 годишна възраст: 10 mg дневно.

При възрастни 10 mg веднъж дневно, при деца е възможно 5 mg два пъти дневно или 10 mg веднъж дневно. Възможно е да се прилага доза от 5 mg, при условие че се постига задоволително облекчаване на симптомите.

Таблетките трябва да се приемат с чаша течност.

Пациенти в напреднала възраст: няма данни, които да изискват намаляване на дозата при пациенти в напреднала възраст, при условие че бъбречната функция е нормална.

Пациенти с умерено до тежко бъбречно увреждане: дозировката трябва да се индивидуализира в зависимост от бъбречната функция. За коригиране на дозата използвайте приложената по-долу таблица. За прилагане на таблицата е необходимо да се определи креатининовия клирънс на пациента (CL<sub>cr</sub>), изразен в ml/min. CL<sub>cr</sub> (ml/min) може да се пресметне от определения серумен креатинин (mg/dl) с помощта на следната формула:



$$Cl_{Cr} = \frac{[140 - \text{възраст (години)}] \times \text{тегло (kg)}}{72 \times \text{серумен креатинин (mg/ml)}} \quad (\times 0,85 \text{ за жени})$$

Коригиране на дозировката при възрастни пациенти с бъбречно увреждане:

Група	Креатининов клирънс (ml/min)	Доза и честота на прилагане
Нормална	≥ 80	10 mg веднъж дневно
Леко увреждане	50 – 79	10 mg веднъж дневно
Умерено увреждане	30 – 49	5 mg веднъж дневно
Тежко увреждане	< 30	5 mg веднъж на 2 дни
Пациенти в краен стадий на бъбречно заболяване – на хемодиализа	< 10	Противопоказан

При деца с нарушена бъбречна функция, дозата трябва да бъде индивидуализирана в зависимост от бъбречния клирънс и теглото на пациента.

Пациенти с чернодробно увреждане: не е необходимо коригиране на дозата при пациенти само с чернодробно увреждане.

Пациенти с чернодробно и бъбречно увреждане: препоръчва се коригиране на дозировката (виж по-горе Пациенти с бъбречно увреждане).

#### **4.3. Противопоказания**

Свръхчувствителност към cetirizine, към някое от помощните вещества или свръхчувствителност към hydroxyzine в анамнезата.

Пациенти с тежко бъбречно заболяване с креатининов клирънс под 10 ml/min.

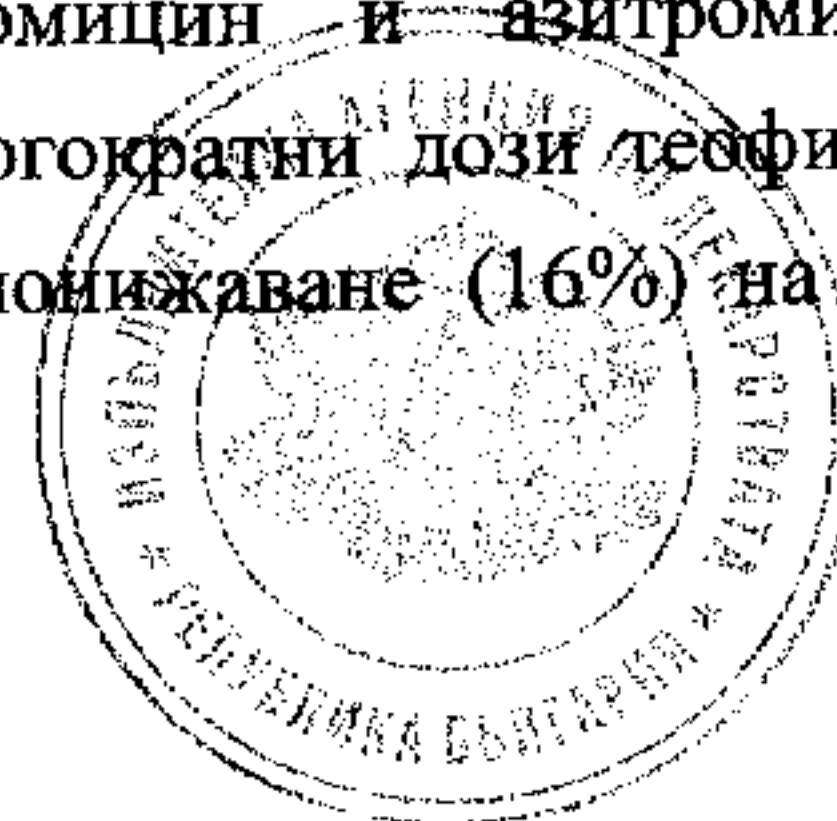
#### **4.4. Специални противопоказания и специални предпазни мерки при употреба**

Не са наблюдавани клинично значими взаимодействия с алкохол (при концентрация на алкохол в кръвта до 0,5 g/l). Въпреки това е необходимо повишено внимание при едновременно приемане на алкохол.

Zodac филмирани таблетки съдържат лактоза, ето защо пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Лапландска лактазна недостатъчност или глюкозо-галактозна малабсорбция, не трябва да приемат този лекарствен продукт.

#### **4.5. Лекарствени и други взаимодействия**

При фармакокинетични изследвания на взаимодействието на cetirizine с псевдоефедрин, циметидин, кетоназол, еритромицин и азитромицин не са наблюдавани взаимодействия. При проучване с многократни дози теофилин (400 mg веднъж дневно) и cetirizine е наблюдавано слабо понижаване (16%) на клирънса на



cetirizine, докато екскрецията на теофилин не се повлиява при едновременно приложение на cetirizine.

Изследванията на cetirizine и циметидин, глипизид, диазепам и псевдоефедрин не са показали нежелани фармакодинамични взаимодействия.

Изследванията на cetirizine и азитромицин, еритромицин, кетоконазол, теофилин и псевдоефедрин не се показали нежелани клинични взаимодействия. Специално едновременното приложение на cetirizine и макролидни антибиотици или кетоконазол никога не е довело да някакви клинично значими промени в ЕКГ.

Степента на абсорбция на cetirizine не се намалява от приема на храна, въпреки че скоростта намалява.

#### **4.6. Бременност и кърмене**

Изследванията при животни не са показали никакви нежелани ефекти. Данните за прилагането на cetirizine по време на бременност са много малко. Както при всички други лекарствени продукти употребата на cetirizine по време на бременност трябва да се избягва. Не се очакват вредни ефекти, ако лекарственият продукт е приет по невнимание по време на бременност, но лечението трябва да се преустанови незабавно.

Cetirizine е противопоказан по време на кърмене, тъй като се екскретира в кърмата.

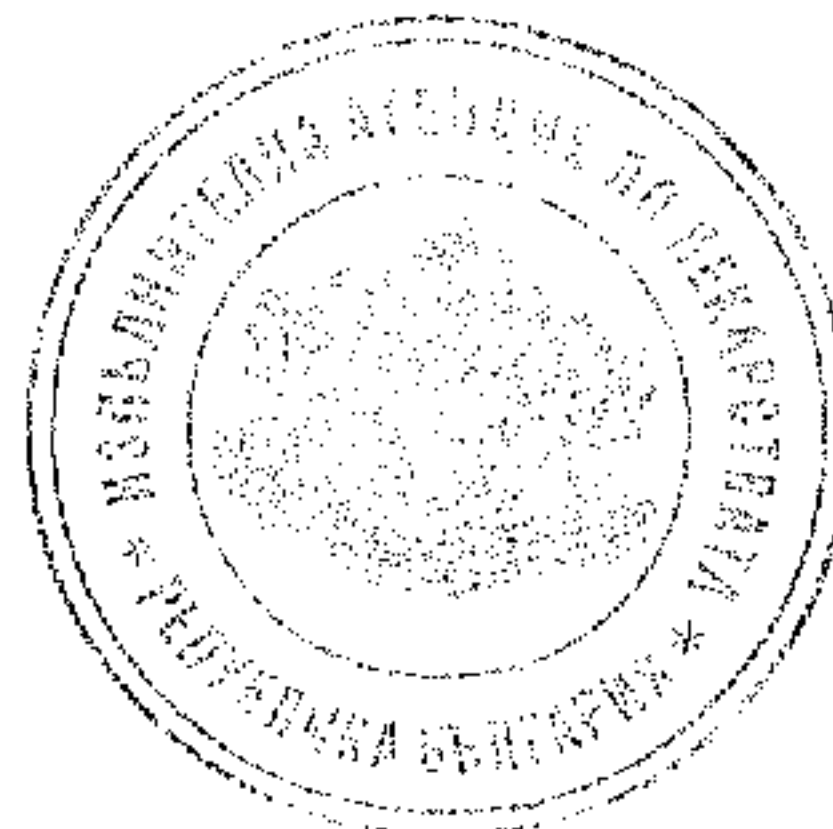
#### **4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Новата генерация антихистамини, какъвто е cetirizine, се свързват с по-ниска честота на сомнолентност, отколкото по-старите. При обективни изследвания на способността за шофиране, активното внимание и възможността за работа с машини не са доказани клинично значими ефекти при препоръчаната доза от 10 mg.

Пациентите, които шофират, извършват потенциално опасни дейности или работят с машини не трябва да превишават препоръчаната доза и трябва да имат предвид реакцията на тяхното тяло към лекарствения продукт. При тези пациенти едновременната употреба на алкохол или други продукти, потискащи ЦНС може да предизвика допълнително понижаване на бдителността и ефективността.

#### **4.8. Нежелани лекарствени реакции**

За разлика от по-старите H<sub>1</sub>-рецепторни антагонисти cetirizine прониква в по-малка степен в централната нервна система, ето защо той показва значително по-слабо седативно действие. Клиничните изследвания показват, че в препоръчаните дози cetirizine предизвиква слаби нежелани лекарствени реакции върху ЦНС, включващи сомнолентност, умора, замаяност и главоболие. В някои случаи е наблюдавано парадоксално стимулиране на ЦНС.





Въпреки, че cetirizine е селективен антагонист на периферните H1-рецептори и показва незначително антихолинергично действие докладвани са отделни случаи на микционни нарушения, нарушена очна акомодация и сухота в устата.

Докладвани са също случаи на нарушена чернодробна функция с повишени стойности на чернодробните ензими, придружени с повишено ниво на билирубин. Тези симптоми обикновено отшумяват след прекратяване на лечението.

*А) Клинични проучвания*

Данните за безопасност са получени при двойно слепи, контролирани клинични или фармакокинетични проучвания, сравняващи cetirizine с плацебо и други антихистамини в препоръчаните дози (10 mg дневно за cetirizine), в които са участвали повече от 3200 пациенти, приемащи cetirizine.

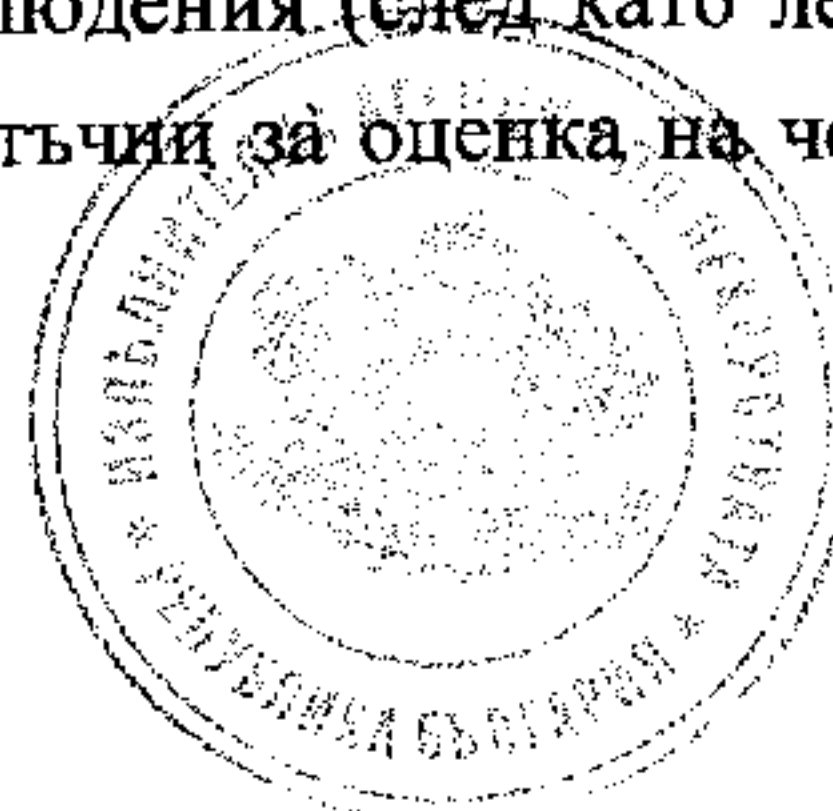
При тази популация следните нежелани лекарствени реакции са наблюдавани с честота повече от 1% при плацебо контролирани изследвания с 10 mg cetirizine:

Нежелани лекарствени реакции (MedDRA)	Cetirizine 10 mg (n = 3260)	Плацебо (n = 3061)
<i>Общи и прояви, които не са включени другаде</i>		
Умора	1,63%	0,95%
<i>Нервна система</i>		
Замаяност	1,10%	0,98%
Главоболие	7,42%	8,07%
<i>Гастроинтестинален тракт (ГИТ)</i>		
Коремна болка	0,98%	1,08%
Сухота в устата	2,09%	0,82%
Гадене	1,07%	1,14%
<i>Психични нарушения</i>		
Сомнолентност*	9,63%	5,00%
<i>Дихателна система</i>		
Фарингит	1,29%	1,34%

\* Въпреки, че сомнолентността е статистически с по-голяма честота отколкото в сравнение с плацебо-групата, при по-голяма част от случаите тя е лека до умерена. Обективни тестове, проведени при други проучвания са показали, че при здрави млади доброволци обичайните ежедневни дейности не се повлияват при препоръчаните дневни дози.

*Б) Пост-маркетингов опит*

Освен нежеланите лекарствени реакции, наблюдавани по време на клиничните проучвания и описани по-горе, следните изолирани случаи на нежелани лекарствени реакции са докладвани при пост-маркетинговите наблюдения (след като лекарственият продукт е представен на пазара). Данните са недостатъчни за оценка на честотата при лекуваната популация.



- Кръв и лимфната система: тромбоцитопения
- Сърдечно-съдова система: тахикардия
- Очи: нарушена акомодация, замъглено виждане
- Гастроинтестинален тракт: диария
- Общи и невключени другаде прояви и локални реакции в мястото на приложение: астения, гадене, оток
- Имулна система: анафилактичен шок, свръхчувствителност
- Хепато-билиарна система: нарушена чернодробна функция (повишени трансаминази, алкална фосфатаза,  $\gamma$ -GT и билирубин)
  - Абнормални клинични и лабораторни находки, невключени другаде: увеличаване на теглото
  - Нервна система: конвулсии, вкусови нарушения, парестезия, слабост
  - Психични нарушения: агресивност, безпокойство, обърканост, потиснатост, безсъние, халюцинации.
- Бъбреци и пикочни пътища: микционни нарушения
- Кожа и подкожна тъкан: ангионевротичен оток, пруритус, обрив, уртикария

#### **4.9. Предозиране**

##### *А) Симптоми*

Симптомите след значително предозиране на cetirizine са свързани главно с ефекти върху ЦНС или със събития, за които може да се предположи връзка с антихолинергичното действие. Нежеланите лекарствени реакции, докладвани след прием на 5 пъти по-висока доза от препоръчваната, включват: обърканост, диария, замаяност, умора, главоболие, гадене, мидриаза, пруритус, нервност, седация, сомнолентност, вцепененост, тахикардия, тремор и задържане на урина.

##### *Б) Лечение (мерки) при предозиране*

Не е известен специфичен антидот.

При предозиране се препоръчва симптоматично и поддържащо лечение.

Препоръчва се да се направи стомашна промивка във възможно най-кратък срок.

Cetirizine не се елиминира ефективно при хемодиализа.

#### **5. Фармакологични данни**

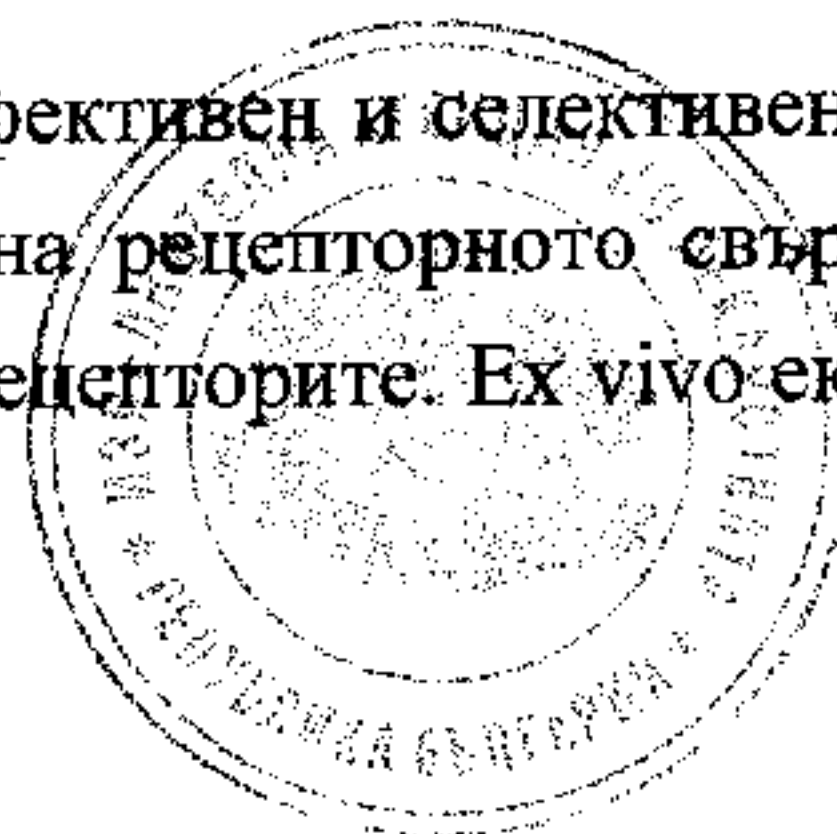
##### **5.1. Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група:

Антихистамин

АТС код: R06AE07

Cetirizine, който е метаболит на хидроксизин, е ефективен и селективен антагонист на периферните H<sub>1</sub>-рецептори. In vitro изследвания на рецепторното свързване не са показали измерим афинитет към други освен към H<sub>1</sub>-рецепторите. Ex vivo експерименти



при мишки са показали, че системно прилагания cetirizine не се свързва значимо с церебралните H<sub>1</sub>-рецептори.

Освен анти-H<sub>1</sub> ефекта е доказано, че cetirizine притежава също и анти-алергично действие: при доза от 10 mg веднъж или два пъти дневно той инхибира късната фаза на миграцията на възпалителните клетки, по-специално на еозинофилите, в кожата и конюнктивата на atopични пациенти, изложени на въздействието на антигени. При дози от 30 mg дневно той инхибира потока на еозинофили в бронхоалвеоларната течност по време на късната фаза на бронхиалната констрикция, предизвикана от инхалация на алергени при астматични пациенти. Освен това cetirizine инхибира късната фаза на възпалителната реакция, индуцирана чрез интрадермално приложение на каликреин при пациенти с хронична уртикария. Cetirizine също така ограничава експресията на адхезивните молекули (ICAM-1 и VCAM-1), маркери на алергичното възпаление.

Проучвания при здрави доброволци показват, че 5 или 10 mg cetirizine силно потиска обрива и зачервяването на кожата, индуцирани от много високите концентрации на хистамин. Началото на действието след прием на единична доза от 10 mg при 50% от пациентите се проявява до 20 минути и до 1 час при 95% от пациентите. Това действие продължава най-малко 24 часа след еднократно приложение. По време на едно проучване при деца на възраст от 5 до 12 години, продължило 35 дни, не е наблюдавано намаляване на антихистаминовия ефект (потискане на зачервяването и обрива) на cetirizine. След многократно приложение на cetirizine кожата възстановява нормалната си реактивност спрямо хистамин до 3 дни след прекъсване на лечението.

Действието на другите медиатори и освобождаващи хистамин вещества, като PAF и P субстанции също се инхибира от cetirizine, което играе роля при потискането на реакциите при пациенти, страдащи от студова уртикария и дермографизъм, предизвикани от специфични стимули (студ и натиск).

При пациенти с лека астма при прилагане на 5 до 20 mg cetirizine е наблюдавана пълна блокада на бронхоспазма, предизвикан при аерозолно приложение на високи концентрации на хистамин.

По време на 6-седмично, плацебо-контролирано проучване, включващо 186 пациенти с алергичен ринит и съпътстваща лека до умерена астма, прилагането на 10 mg cetirizine дневно е довело до подобряване на симптомите на ринита, без да се засяга белодробната функция. Това проучване подкрепя безопасността на cetirizine при приложение при алергични пациенти с лека до умерена астма.

В плацебо-контролирано проучване cetirizine, даван във висока дневна доза от 60 mg в продължение на 7 дни, не предизвиква статистически значимо удължаване на QT интервала.

Cetirizine в препоръчаните дози е показал, че подобрява качеството на живот на пациентите, страдащи от сезонни и целогодишни алергични ринити.





## **5.2. Фармакокинетични свойства**

Cetirizine показва линеен фармакокинетичен профил в интервала от 5 до 60 mg. Терминалният полуживот е приблизително 10 часа и обемът на разпределение е 0,50 l/kg. Не е наблюдавано кумулиране на cetirizine след прилагане на дози от 10 mg в продължение на 10 дни. Максималната равновесна плазмена концентрация е приблизително 300 ng/ml и се достига след  $1,0 \pm 0,5$  часа. Cetirizine се свързва с плазмените протеини до  $93 \pm 0,3\%$ . Cetirizine не повлиява свързването на варфарин с плазмените протеини.

Cetirizine не преминава екстензивен first-pass метаболизъм. Приблизително две трети от дозата се екскретира чрез урината в непроменена форма. Разпределението на фармакокинетичните параметри, като максимално ниво и площ под кривата, при доброволци е еднородно. Не са наблюдавани разлики във фармакокинетиката на cetirizine при възрастни бели и тъмнокожи мъже.

Нивото на абсорбция на cetirizine не намалява при прием на храна, въпреки че намалява скоростта на абсорбция. Бионаличността на cetirizine е еднаква независимо от лекарствената форма – разтвор, капсули или таблетки.

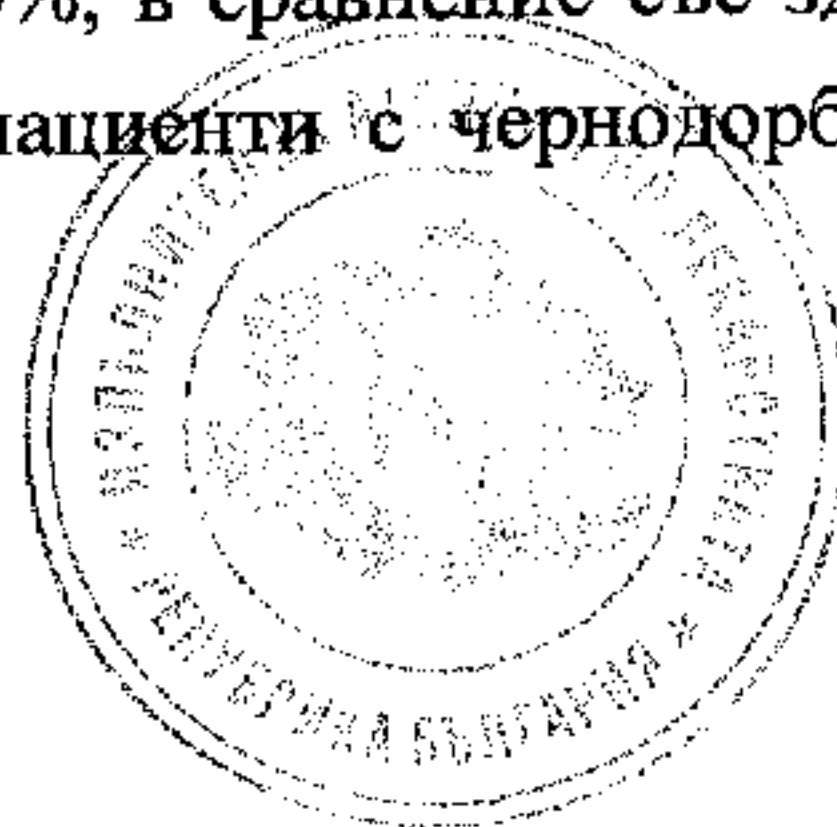
### **Специални популации**

Пациенти в напреднала възраст: След перорално приложение на 10 mg при 16 пациенти в напреднала възраст приблизително при 50% от тях се удължава времето на полуживот и при 40% се понижава клирънс, в сравнение с пациенти в по-млада възраст. Понижаването на клирънс при пациентите в напреднала възраст се свързва с понижената бъбречна функция.

Пациенти с бъбречна дисфункция: Фармакокинетиката на cetirizine при пациенти с лека бъбречна дисфункция (креатининов клирънс повече от 40 ml/min) е подобна на тази при здрави доброволци. При пациентите с умерено бъбречно увреждане времето на полуживот е трикратно увеличено и клирънсът е понижен 70%.

При пациенти на хемодиализа (креатининов клирънс по-малък от 7 ml/min) след прилагане на еднократна доза от 10 mg времето на полуживот е трикратно увеличено, а клирънсът намалява със 70%. Cetirizine се елиминира слабо при хемодиализа. Дозировката трябва да бъде адаптирана при пациенти с умерено или тежко бъбречно заболяване (виж т. 4.2.).

Пациенти с чернодробна дисфункция: При пациенти с хронични чернодробни заболявания (хепатоцелуларна, холестатична или билиарна цироза) след прием на еднократна доза от 10 или 20 mg cetirizine е наблюдавано удължаване на времето на полуживот с 50% и понижаване на клирънса с 40%, в сравнение със здрави индивиди. Коригиране на дозата е необходимо само при пациенти с чернодробна дисфункция, страдащи едновременно и от бъбречно увреждане.



### **5.3. Предклинични данни за безопасност**

При еднократна перорална доза cetirizine при различни животински видове, нелеталната максимална доза е различна и варира от 500 пъти (при женски мишки) до 1600 пъти (кучета) над препоръчваната терапевтична доза от 10 mg дневно за възрастни (350 пъти i.v. при кучета).

След многократно перорално приложение таргетният орган при гризачи е черния дроб (увеличаване на теглото, хипертрофия на хепатоцитите и мастни натрупвания). Максималните нива, които не предизвикват чернодробни промени са 100 пъти над препоръчваната клинична доза.

Трябва да се отбележи, че cetirizine има индуциращ ефект върху чернодробните ензими само при мишки и плъхове и че фармакокинетичният му профил при гризачи е много различен от този при хора. Чернодробните промени са напълно обратими след прекратяване на лечението.

При други животински видове (кучета и маймуни), които са по-близки до човека по отношение на фармакокинетиката cetirizine не оказва влияние върху черния дроб. Максималните нива, които нямат ефект върху черния дроб, са от 40 пъти (кучета, 6 месеца) до 75-200 пъти (кучета, 4 седмици) или 85 пъти (маймуни, 4 седмици) над препоръчваната доза при хора. Ефектите са неспецифични: лека промяна в поведението, намаляване на телесното тегло и други.

Проучвания върху репродуктивността не се показали някакво специфично токсично действие на cetirizine върху репродуктивната способност и развитието на новороденото. Максималните нива, които не предизвикват промени са 28 до 480 пъти (мишки, фертилност) и 120 пъти (перинатален период при мишки) над препоръчваната клинична доза при хора.

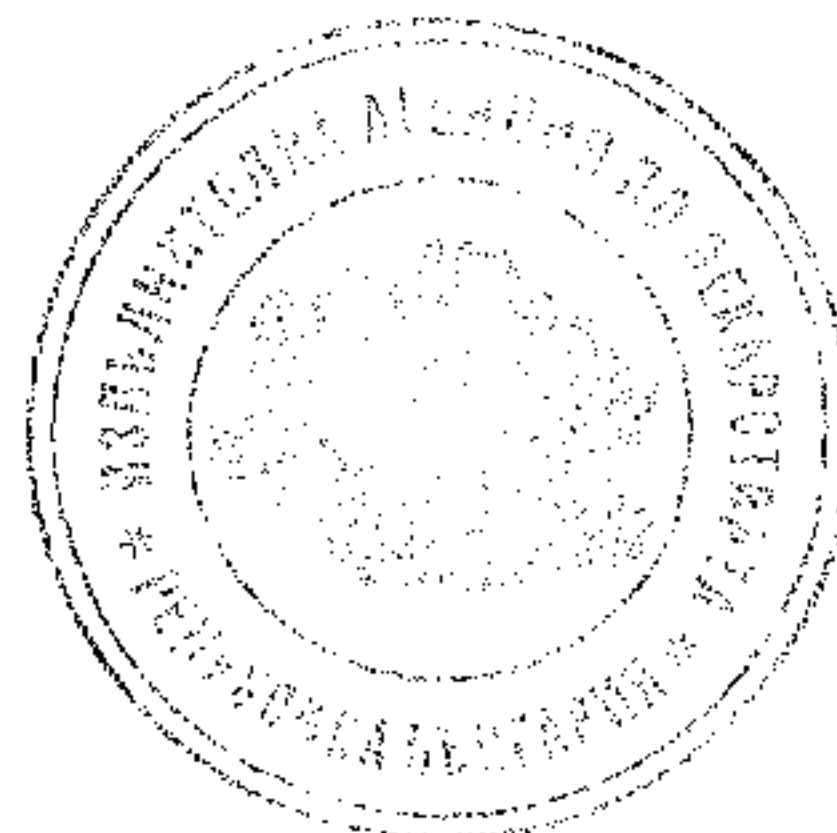
Cetirizine няма мутагенен и канцерогенен ефект при хора.

При хамстери cetirizine не удължава QTc интервала при i.v. дози до 200 пъти ED<sub>50</sub> за противодействие на хистамин-индуциран бронхоспазъм. Cetirizine не засяга QTc интервала при кучета и маймуни, когато се прилага перорално за 1 година при дневни дози до 275 пъти (кучета) и 225 пъти (маймуни) над препоръчваната доза при хора.

## **6. Фармацевтични данни**

### **6.1. Списък на помощните вещества**

Лактоза монохидрат, царевично нишесте, повидон 30, магнезиев стеарат, хидроксипропил метил целулоза, макрогол 600, талк, титанов диоксид, емулсия диметикон SE 4.





**6.2. Физико-химични несъвместимости**

Няма.

**6.3. Срок на годност**

3 години.

**6.4. Специални условия на съхранение**

Няма специални изисквания.

**6.5. Данни за опаковката**

Блистер PVC, PVDC/алуминиево фолио, листовка за пациента, картонена кутия.

Съдържание на 1 опаковка:

10 филмирани таблетки.

**6.6. Препоръки при употреба**

Лекарственият продукт е предназначен за перорално приложение.

**7. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба**

Zentiva a.s.

Dolní Měcholupy 130

10237 Praha 10

Чешка Република

**8. Регистрационен номер в регистъра по чл. 28 от ЗЛАХМ**

20010438

**9. Дата на първо разрешаване за употреба на лекарствения продукт  
(подновяване на разрешението)**

02. 05. 2001

Дата на последната редакция на текста: 24.10. 2006 г.

