



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
ΕΘΝΙΚΟΣ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ
Μεσογείων 284, 155 62 Χολαργός

ΑΘΗΝΑ, 28-9-2000
ΑΡ. ΠΡΩΤ.: 42886

Δ/ση Διοικητικών Υπηρεσιών Ελέγχου Προϊόντων
Πληροφορίες: Δ. ΓΕΩΡΓΙΟΥ
Τηλέφωνο: 6507200

ΕΓΚΥΚΛΙΟΣ - ΑΠΟΦΑΣΗ

ΘΕΜΑ: Καθορισμός Περίληψης Χαρακτηριστικών του Προϊόντος και Φύλλο Οδηγιών για το Χρήστη φαρμακευτικών ιδιοσκευασμάτων που περιέχουν δραστικό συστατικό **CETIRIZINE HYDROCHLORIDE**.

“Έχοντες υπόψη:

- α) Τις διατάξεις του άρθρου 8 της κοινής Υπουργικής Απόφασης Α6/9392/91 “Περί αναρμόνισης της Ελληνικής Νομοθεσίας με την αντίστοιχη Κοινοτική στον τομέα της κυκλοφορίας των φαρμακευτικών ιδιοσκευασμάτων”,
- β) Τη Γνωμάτευση του Επιστημονικού Συμβουλίου Εγκρίσεων αρ. Φ-341/23-6-2000

Α Π Ο Φ Α Σ Ι Ζ Ο Υ Μ Ε

A. Η Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος φαρμακευτικών ιδιοσκευασμάτων που περιέχουν δραστικό συστατικό **CETIRIZINE HYDROCHLORIDE** ορίζεται ως εξής:

Περίληψη χαρακτηριστικών του προϊόντος (SPC)

- 1. Εμπορική ονομασία του φαρμακευτικού προϊόντος**
- 2. Ποιοτική και ποσοτική σύνθεση σε δραστικά συστατικά.**
Cetirizine dihydrochloride 10mg/δισκίο
[2 - [4 - [(4-Chlorophenyl) phenylmethyl] -1- piperazinyl] ethoxy] acetic acid, dihydrochloride.
- 3. Φαρμακοτεχνική μορφή**
Δισκίο επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο
- 4. Κλινικά στοιχεία**
 - 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις**
Συμπτωματική αγωγή
 - της εποχιακής αλλεργικής ρινίτιδας
 - της αλλεργικής επιπεφυκίτιδας
 - της χρόνιας αλλεργικής ρινίτιδας
 - της χρόνιας ιδιοπαθούς κνίδωσης.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης.

Χορήγηση από το στόμα με ή χωρίς την σύγχρονη λήψη τροφής

Ενήλικες και παιδιά άνω των 12 ετών: χορηγούνται 5-10mg μία φορά την ημέρα ανάλογα με την βαρύτητα των συμπτωμάτων και την ανταπόκριση του ασθενούς.

Ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια

Σε ασθενείς 12 ετών και άνω με νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης 11-31ml/min), σε ασθενείς υπό αιμοκάθαρση (κάθαρση κρεατινίνης μικρότερη των 7ml/min) και σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια συνιστάται δόση 5mg ημερησίως.

4.3 Αντενδείξεις

Γνωστή υπερευαισθησία στην δραστική ή τα έκδοχα, καθώς και την υδροξυζίνη, θηλασμός.

4.4 Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση

Σε θεραπευτικές δόσεις δεν έχει διαπιστωθεί κλινικώς σημαντική αλληλεπίδραση του ZIPTEK με το οινόπνευμα (για συγκεντρώσεις της αλκοόλης στο πλάσμα της τάξης του 0,7 g/l). Ωστόσο συνιστάται κατά τη διάρκεια της θεραπείας αποφυγή κατανάλωσης οινοπνευματωδών, όπως ισχύει για όλα τα αντισταμινικά.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Μέχρι σήμερα δεν έχουν γίνει γνωστές αλληλεπιδράσεις της σετιριζίνης με άλλα φάρμακα.

Σε σχετικές μελέτες δεν διαπιστώθηκε φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση σετιριζίνης με ψευδοεφεδρίνη, σιμετιδίνη, κετοκοναζόλη, ερυθρομυκίνη, αζιθρομυκίνη, θεοφυλλίνη.

Συγχορήγηση 400 mg θεοφυλλίνης και σετιριζίνης προκάλεσε ελάττωση της κάθαρσης της σετιριζίνης κατά 16%. Δεν διαπιστώθηκαν φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις σετιριζίνης με σιμετιδίνη, διαζεπάμη και ψευδοεφεδρίνη.

Τέλος δεν διαπιστώθηκαν ανεπιθύμητες κλινικές αλληλεπιδράσεις της σετιριζίνης με αζιθρομυκίνη, ερυθρομυκίνη, κετοκοναζόλη, θεοφυλλίνη. Ιδιαίτερα η συγχορήγηση σετιριζίνης με μακρολίδες ή κετοκοναζόλη δεν προκαλεί κλινικώς ουσιώδεις μεταβολές στο ΗΚΓ.

Παρόλα αυτά δεν μπορεί να αποκλεισθεί το ενδεχόμενο αύξησης της δράσεως των κατασταλτικών του ΚΝΣ, των αντιχολινεργικών και των αναστολέων της MAO.

Στην περίπτωση εκτελέσεως δοκιμασιών ευαισθησίας η λήψη της σετιριζίνης πρέπει να διακοπεί τουλάχιστον 3 ημέρες πριν.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Μελέτες σε πειραματόζωα δεν αποκάλυψαν την πρόκληση τερατογόνου δράσης. Στον άνθρωπο δεν υπάρχει ανάλογη εμπειρία. Κατά συνέπεια και για λόγους προφύλαξης, το ZIPTEK δεν συνιστάται κατά την περίοδο της κύησης και ιδιαίτερα το πρώτο και τρίτο τρίμηνο. Επειδή απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα αντενδείκνυται η χορήγησή του κατά την περίοδο της γαλουχίας.

4.7 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Με τη χρήση των αντισταμινικών β' γενιάς, όπως η σετιριζίνη, παρατηρείται χαμηλότερη συχνότητα υπνηλίας απ' ό,τι με τα παλαιότερα αντισταμινικά.

Αντικειμενικές μετρήσεις της ικανότητας οδήγησης, του χρόνου επέλευσης

ύπνου και της απόδοσης έργου σε γραμμές συναρμολόγησης έδειξαν ότι η σετιριζίνη στη συνιστώμενη δόση των 10 mg ημερησίως δεν προκαλεί κλινικώς σημαντικές αρνητικές επιπτώσεις.

Επειδή όμως έχει αναφερθεί ότι σε κλινικές μελέτες προκάλεσε υπνηλία σε ορισμένους ασθενείς ,ιδίως στα παιδιά, συνιστάται προσοχή κατά την οδήγηση και την χρήση μηχανημάτων έως ότου διαπιστωθεί η αντίδραση του χρήστη .

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σε αντίθεση με τους παλαιότερους ανταγωνιστές των H_1 υποδοχέων, τα αντισταμινικά β' γενιάς, όπως η σετιριζίνη ,είναι σχεδόν απαλλαγμένα αντιχολινεργικών, αντισεροτονινεργικών και α-αδρενεργικών ιδιοτήτων.

Διέρχονται τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό σε χαμηλότερο ποσοστό και προκαλούν σαφώς μικρότερη καταστολή του ΚΝΣ.

Σε κλινικές μελέτες ελεγχόμενες με placebo , ορισμένοι ασθενείς ανέφεραν αίσθημα υπνηλίας, ήπιου βαθμού και παροδικού χαρακτήρος. Ωστόσο σε αντικειμενικές δοκιμασίες της ψυχοκινητικής λειτουργίας η συχνότητα καταστολής με σετιριζίνη δεν διέφερε από εκείνη που παρατηρήθηκε έπειτα από λήψη placebo.

Μπορεί να εμφανισθούν υπνηλία ή διέγερση, κεφαλαλγία, ξηροστομία, αίσθημα κοπώσεως.

Σπανιότατα έχουν αναφερθεί αντιδράσεις υπερευαισθησίας με εκδηλώσεις κνίδωσης, αγγειοοιδήματος, εξανθήματος και κνησμού.

Σπανιότατα επίσης έχουν αναφερθεί σπασμοί, διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας, αναφυλακτικό σοκ, αγγειοοίδημα, απώλεια συνειδήσεως, ταχυκαρδία και θρομβοκυτταροπενία.

Στις περιπτώσεις αυτές η ενοχή της σετιριζίνης θεωρήθηκε δυνατή ή πιθανή.

4.9 Υπερδοσολογία

Τα συνηθέστερα συμπτώματα επί υπερδοσολογίας είναι υπνηλία, κνησμός, δερματικό εξάνθημα, κόπωση, τρόμος και ταχυκαρδία. Σε όλες τις περιπτώσεις υπερδοσολογίας που έχουν αναφερθεί, διαπιστώθηκε πλήρης αποκατάσταση της υγείας. Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο. Η σετιριζίνη δεν απομακρύνεται με αιμοκάθαρση. Συνιστάται συμπτωματική αγωγή, πρόκληση εμέτου ή πλύση στομάχου αν η λήψη του φαρμάκου είναι πρόσφατη και χορήγηση ζωικού άνθρακα και καθαρτικού.

5. Φαρμακολογικές ιδιότητες

Κωδικός ATC: R06AE07

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Η σετιριζίνη,η οποία είναι παράγωγο της πιπεραζίνης και μεταβολίτης της υδροξυζίνης, είναι ισχυρός και εκλεκτικός ανταγωνιστής των περιφερικών H_1 - υποδοχέων χωρίς μετρήσιμη συγγένεια με άλλους υποδοχείς. Πειράματα εκ-νίνο σε ποντίκια έδειξαν ότι η σετιριζίνη δεν συνδέεται σε σημαντικό βαθμό με τους υποδοχείς H_1 του εγκεφάλου.

Πέρα από τις αντι- H_1 ιδιότητές της, η σετιριζίνη διαθέτει in vivo αντιαλλεργική δράση. Αναστέλλει την προκαλούμενη από την ισταμίνη πρώιμη φάση της αλλεργικής αντίδρασης και μειώνει την μετανάστευση των κυττάρων της φλεγμονής και την απελευθέρωση των μεσολαβητών που υπεισέρχονται στην όψιμη φάση της αλλεργικής αντίδρασης .

Κατά την όψιμη φάση της αλλεργικής αντίδρασης η σετιριζίνη σε δόση 10 mg 1-2 φορές ημερησίως μειώνει την συγκέντρωση των φλεγμονωδών κυττάρων, ιδιαίτερως των ηωσινοφίλων, στο δέρμα και τον επιπεφυκότα ατοπικών ατόμων έπειτα από πρόκληση με αντιγόνο.

Σε δόση 30 mg ημερησίως η σετιριζίνη μειώνει τη συρροή ηωσινοφίλων στο υγρό της βρογχοκυψελιδικής έκπλυσης κατά την όψιμη φάση του βρογχοσπασμού που προκαλείται σε ασθματικούς από εισπνοή αλλεργιογόνου.

Η σετιριζίνη αναστέλλει την όψιμη φάση της φλεγμονώδους αντίδρασης που παρουσιάζεται σε ασθενείς με χρόνια κνίδωση από ενδοδερμική χορήγηση καλλικρεΐνης.

Τέλος, η σετιριζίνη ελαττώνει in vivo την έκφραση των μορίων προσκόλλησης ICAM-1 και VCAM-1, που είναι δείκτες της αλλεργικής φλεγμονής.

Εφ'άπαξ χορήγηση σετιριζίνης 5-10 mg προκαλεί σημαντική και ομοιόμορφη αναστολή δερμοαντιδράσεων ισταμίνης επί τουλάχιστον 24 ώρες, τόσο σε υγιείς εθελοντές όσο και σε ατοπικούς ασθενείς.

Μακροχρόνια χορήγηση σετιριζίνης δεν συνοδεύεται από ταχυφυλαξία. Το δέρμα ανακτά την αντιδραστικότητά του προς την ισταμίνη 3 ημέρες μετά τη διακοπή του φαρμάκου.

Η σετιριζίνη αναστέλλει τη δράση και άλλων μεσολαβητών όπως PAF και ουσία P, καθώς και τις δερματικές αντιδράσεις ασθενών με κνίδωση εκ ψύχους ή εκ πίεσεως ή με δερμογραφισμό. Σε ήπιο άσθμα η σετιριζίνη σε δόση 5-20 mg εμποδίζει την εμφάνιση του βρογχοσπασμού που προκαλείται από εισπνοή ισταμίνης.

Η σετιριζίνη στην υψηλή δόση των 60 mg ημερησίως επί 7 μέρες δεν προκάλεσε επιμήκυνση του διαστήματος QT στο ΗΚΓ. Στη συνιστώμενη δόση των 10 mg ημερησίως η σετιριζίνη βελτιώνει την ποιότητα ζωής ασθενών με χρόνια ή εποχιακή αλλεργική ρινίτιδα.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Οι συγκεντρώσεις του πλάσματος της σετιριζίνης είναι ευθέως ανάλογες της προσλαμβανόμενης δόσης στο εύρος 5 mg-60 mg.

Η τελική ημιπερίοδος ζωής της αποβολής είναι περίπου 10 ώρες και ο όγκος κατανομής 0,50 lt/ kg σ.β. Ημερήσια δόση 10mg επί δεκαήμερο δεν προκάλεσε αύξηση των επιπέδων του πλάσματος της σετιριζίνης .

Υπό συνθήκες σταθεροποιημένης κατάστασης οι ανώτατες συγκεντρώσεις του πλάσματος της σετιριζίνης είναι περίπου 300 ng/ml και επιτυγχάνονται σε 1±½ ώρα από τη λήψη της δόσης των 10 mg. Η σετιριζίνη δεσμεύεται από τις πρωτεΐνες του πλάσματος σε ποσοστό 93±0,3% .

Η σετιριζίνη δεν υφίσταται εκτεταμένο μεταβολισμό πρώτης διόδου εκ του ήπατος . Περίπου τα 2/3 της δόσεως αποβάλλονται αμετάβλητα στα ούρα. Η τροφή δεν επηρεάζει την βιοδιαθεσιμότητα της σετιριζίνης αλλά παρατείνει το χρόνο απορρόφησης κατά 1,7 ώρες .

Η βιοδιαθεσιμότητα της σετιριζίνης δεν διαφέρει μεταξύ διαφόρων από του στόματος φαρμακοτεχνικών μορφών (διαλύματα ή δισκία).

Ειδικές ομάδες ασθενών

Ηλικιωμένοι: Σε ηλικιωμένα άτομα παρατηρείται αύξηση της ημιπεριόδου ζωής κατά 50% και ελάττωση της νεφρικής κάθαρσης κατά 40%, σε σύγκριση με νεαρά φυσιολογικά άτομα, προφανώς λόγω μειωμένης νεφρικής λειτουργίας.

Παιδιά

Η ημιπερίοδος ζωής της σετιριζίνης είναι περίπου 6 ώρες σε παιδιά 6-12 ετών και 5 ώρες σε παιδιά 2-6 ετών.

Νεφρική ανεπάρκεια

Σε μικρού βαθμού νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης > 40 ml/min) η φαρμακοκινητική της σετιριζίνης δεν διαφέρει από εκείνη των υγιών εθελοντών.

Σε μετρίου βαθμού νεφρική ανεπάρκεια η ημιπερίοδος ζωής του φαρμάκου τριπλασιάζεται και η κάθαρση ελαττώνεται κατά 70% σε σύγκριση με υγιή άτομα. Σε ασθενείς που υπόκεινται σε αιμοδιύλιση (κάθαρση κρεατινίνης < 7

ml/min) εφ'άπαξ δόση σετιριζίνης 10 mg είχε τριπλάσια ημιπερίοδο ζωής και κατά 70% ελάττωση της κάθαρσης σε σύγκριση με υγιείς εθελοντές.

Η σετιριζίνη δεν απομακρύνεται επαρκώς με αιμοκάθαρση, γι'αυτό επιβάλλεται ελάττωση της ημερήσιας δόσης σε ασθενείς με μετρίου βαθμού ή σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια ή ευρισκομένους υπό αιμοκάθαρση.

Ηπατική ανεπάρκεια

Ασθενείς με χρόνια ηπατοπάθεια (ηπατοκυτταρική βλάβη, χολοστατική ή χολική κίρρωση), στους οποίους χορηγήθηκε εφ'άπαξ δόση σετιριζίνης 10 ή 20 mg είχαν αύξηση κατά 50% της ημιπεριόδου ζωής του φαρμάκου και ελάττωση κατά 40 % της κάθαρσης.

Επομένως επιβάλλεται ελάττωση της δόσης σε ασθενείς με ηπατοπάθεια.

5.3 Προκλινικά στοιχεία για την ασφάλεια.

Καρκινογένεση ,μεταλλαξιογένεση και επίδραση στη γονιμότητα .

Σε μια μελέτη καρκινογένεσης διάρκειας 2 ετών σε αρουραίους ,η σετιριζίνη δεν ήταν καρκινογόνος σε δόσεις μέχρι 20mg/kg (περίπου 15 ή 10 φορές την μέγιστη συνιστώμενη ημερήσια δόση για τους ενήλικες ή τα παιδιά αντίστοιχα υπολογιζόμενη σε mg/m²) Σε αντίστοιχη μελέτη ίδιας διάρκειας σε ποντικούς η σετιριζίνη προκάλεσε σε αυξημένη συχνότητα καλοήθεις όγκους του ήπατος στους αρσενικούς σε δόση 16mg/kg (περίπου 6 ή 4 φορές την μέγιστη συνιστώμενη ημερήσια δόση σε ενήλικες ή παιδιά αντίστοιχα υπολογιζόμενη σε mg/m²).Η αυξημένη αυτή συχνότητα δεν παρατηρήθηκε σε δόση 4mg/kg (περίπου 2 φορές τη μέγιστη συνιστώμενη ημερήσια δόση για τους ενήλικες ή περίπου ίση με τη μέγιστη συνιστώμενη ημερήσια δόση για παιδιά υπολογιζόμενη σε mg/m²).

Η κλινική σημασία αυτών των ευρημάτων σε μακροχρόνια χορήγηση του φαρμάκου δεν είναι γνωστή

Η σετιριζίνη δεν ήταν μεταλλαξιογόνος σε δοκιμασία Ames και δεν ήταν κλαστογόνος σε δοκιμασία σε ανθρώπινα λεμφοκύτταρα,σε λέμφωμα αρουραίου και σε in vivo δοκιμασία μικροπυρήνος σε ποντικούς .

Σε μελέτες επίδρασης στη γονιμότητα και αναπαραγωγή σε ποντικούς η σετιριζίνη δεν επηρέασε την γονιμότητα σε δόση 64mg/kg (περίπου 25 φορές την μέγιστη συνιστώμενη ημερήσια δόση για τους ενήλικες υπολογιζόμενη σε mg/m²).

Σε ποντικούς, αρουραίους και κονίκλους η σετιριζίνη δεν ήταν τερατογόνος σε δόσεις μέχρι 96,225 και 135mg/kg αντίστοιχα (περίπου 40,180 και 220 φορές την μέγιστη συνιστώμενη ημερήσια δόση για τους ενήλικες υπολογιζόμενη σε mg/m²). Δεν υπάρχουν όμως επαρκείς και καλά ελεγμένες μελέτες σε έγκυες γυναίκες .

6. Φαρμακευτικά στοιχεία

6.1 Κατάλογος με τα έκδοχα

6.2 Ασυμβατότητες

Καμία

6.3 Διάρκεια ζωής

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

- 6.6 Οδηγίες χρήσεως / χειρισμού:**
Δεν απαιτούνται ιδιαίτερες οδηγίες .
- 6.7 Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας**
- 7. Αριθμός άδειας κυκλοφορίας**
- 8. Ημερομηνία πρώτης άδειας κυκλοφορίας**
- 9. Ημερομηνία αναθεωρήσεως του κειμένου**

Περίληψη χαρακτηριστικών του προϊόντος (SPC)

- 1. Εμπορική ονομασία του φαρμακευτικού προϊόντος**
- 2. Ποιοτική και ποσοτική σύνθεση σε δραστικά συστατικά.**
Cetirizine dihydrochloride 10 mg/ml ποσίου διαλύματος
[2 - [4 - [(4-Chlorophenyl) phenylmethyl] -1- piperazinyl] ethoxy] acetic acid, dihydrochloride.
- 3. Φαρμακοτεχνική μορφή**
Διάλυμα πόσιμο, σταγόνες,
- 4. Κλινικά στοιχεία**
- 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις**
Συμπτωματική αγωγή
- της εποχιακής αλλεργικής ρινίτιδας
- της αλλεργικής επιπεφυκίτιδας
- της χρόνιας αλλεργικής ρινίτιδας
- της χρόνιας ιδιοπαθούς κνίδωσης.

- 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης.**
Χορήγηση από το στόμα με ή χωρίς την σύγχρονη λήψη τροφής

Ενήλικες και παιδιά άνω των 12 ετών:
Μισό έως 1 κ.εκ. (10-20 σταγόνες) μια φορά την ημέρα.

Παιδιά 6-12 ετών σωματικού βάρους άνω των 30 kg:
Μισό έως 1 κ.εκ. (10-20 σταγόνες) μια φορά την ημέρα.

Παιδιά 6-12 ετών σωματικού βάρους κάτω των 30 kg:
5 mg (10 σταγόνες) μία φορά την ημέρα.

Παιδιά 2-6 ετών: χορηγούνται 0,3mg/kg Β.Σ. μια φορά την ημέρα :

Βάρος σώματος	Ημερήσια δόση
10 kg (μέσο βάρος κατά προσέγγιση για παιδιά 2 ετών)	3 mg
15 kg	5 mg
20 kg (μέσο βάρος κατά προσέγγιση για παιδιά 6 ετών)	6 mg

Στα παιδιά 2-6 ετών συνιστάται η διάρκεια της χορήγησης να μην υπερβαίνει τις 4 εβδομάδες.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της χορήγησης του φαρμάκου σε παιδιά ηλικίας κάτω των 2 ετών δεν έχει τεκμηριωθεί.

Ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια

Σε ασθενείς 12 ετών και άνω με νεφρική (κάθαρση κρεατινίνης 11-31ml/min), σε ασθενείς υπό αιμοκάθαρση (κάθαρση κρεατινίνης μικρότερη των 7ml/min) και σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια συνιστάται δόση 5mg ημερησίως.

Ομοίως σε παιδιά ηλικίας 6-12 ετών με νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια θα πρέπει να χορηγείται η μικρότερη συνιστώμενη δόση.

Λόγω έλλειψης δεδομένων φαρμακοκινητικής και ασφάλειας σε παιδιά μικρότερα των 6 ετών με ηπατική ή νεφρική ανεπάρκεια η χορήγηση σε αυτήν την ομάδα ασθενών δεν συνιστάται.

4.3 Αντενδείξεις

Γνωστή υπερευαισθησία στην δραστική ή τα έκδοχα, καθώς και την υδροξυζίνη, θηλασμός.

4.5 Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση

Σε θεραπευτικές δόσεις δεν έχει διαπιστωθεί κλινικώς σημαντική αλληλεπίδραση του ZIPTEK με το οινόπνευμα (για συγκεντρώσεις της αλκοόλης στο πλάσμα της τάξης του 0,7 g/l). Ωστόσο συνιστάται κατά τη διάρκεια της θεραπείας αποφυγή κατανάλωσης οινοπνευματωδών, όπως ισχύει για όλα τα αντιισταμινικά.

Μείωση της δόσεως σε ασθενείς με νεφρική ή προχωρημένη ηπατική ανεπάρκεια. Σε παιδιά ηλικίας 2-6 ετών η διάρκεια χορηγήσεως δεν πρέπει να υπερβαίνει τις 4 εβδομάδες.

Το φάρμακο αυτό περιέχει glycerol η οποία έχει βλαπτική επίδραση σε υψηλές δόσεις. Μπορεί να προκαλέσει πονοκέφαλο, στομαχικές διαταραχές και διάρροια.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Μέχρι σήμερα δεν έχουν γίνει γνωστές αλληλεπιδράσεις της σετιριζίνης με άλλα φάρμακα.

Σε σχετικές μελέτες δεν διαπιστώθηκε φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση σετιριζίνης με ψευδοεφεδρίνη, σιμετιδίνη, κετοκοναζόλη, ερυθρομυκίνη, αζιθρομυκίνη, θεοφυλλίνη.

Συγχορήγηση 400 mg θεοφυλλίνης και σετιριζίνης προκάλεσε ελάττωση της κάθαρσης της σετιριζίνης κατά 16%. Δεν διαπιστώθηκαν φαρμακοδυναμικές αλληλεπιδράσεις σετιριζίνης με σιμετιδίνη, διαζεπάμη και ψευδοεφεδρίνη.

Τέλος δεν διαπιστώθηκαν ανεπιθύμητες κλινικές αλληλεπιδράσεις της σετιριζίνης με αζιθρομυκίνη, ερυθρομυκίνη, κετοκοναζόλη, θεοφυλλίνη. Ιδιαίτερα η συγχορήγηση σετιριζίνης με μακρολίδια ή κετοκοναζόλη δεν προκαλεί κλινικώς ουσιώδεις μεταβολές στο ΗΚΓ.

Παρόλα αυτά δεν μπορεί να αποκλεισθεί το ενδεχόμενο αύξησης της δράσεως των κατασταλτικών του ΚΝΣ, των αντιχολινεργικών και των αναστολέων της MAO.

Στην περίπτωση εκτελέσεως δοκιμασιών ευαισθησίας η λήψη της σετιριζίνης πρέπει να διακοπεί τουλάχιστον 3 ημέρες πριν.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Μελέτες σε πειραματόζωα δεν αποκάλυψαν την πρόκληση τερατογόνου δράσης. Στον άνθρωπο δεν υπάρχει ανάλογη εμπειρία. Κατά συνέπεια

και για λόγους προφύλαξης, το ZIPTEK δεν συνιστάται κατά την περίοδο της κύησης και ιδιαίτερα το πρώτο και τρίτο τρίμηνο. Επειδή απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα, δεν πρέπει να χορηγείται κατά την περίοδο της γαλουχίας.

4.7 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Με τη χρήση των αντισταμινικών β' γενιάς, όπως η σετιριζίνη, παρατηρείται χαμηλότερη συχνότητα υπνηλίας από ότι με τα παλαιότερα αντισταμινικά. Αντικειμενικές μετρήσεις της ικανότητας οδήγησης, του χρόνου επέλευσης ύπνου και της απόδοσης έργου σε γραμμές συναρμολόγησης έδειξαν ότι η σετιριζίνη στη συνιστώμενη δόση των 10 mg ημερησίως δεν προκαλεί κλινικώς σημαντικές αρνητικές επιπτώσεις.

Επειδή όμως έχει αναφερθεί ότι σε κλινικές μελέτες προκάλεσε υπνηλία σε ορισμένους ασθενείς, ιδίως στα παιδιά, συνιστάται προσοχή κατά την οδήγηση και την χρήση μηχανημάτων έως ότου διαπιστωθεί η αντίδραση του χρήστη.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σε αντίθεση με τους παλαιότερους ανταγωνιστές των H₁ υποδοχέων, τα αντισταμινικά β' γενιάς όπως η σετιριζίνη είναι σχεδόν απαλλαγμένα αντιχολινεργικών, αντισεροτονινεργικών και α-αδρενεργικών ιδιοτήτων.

Διέρχονται τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό σε χαμηλότερο ποσοστό και προκαλούν σαφώς μικρότερη καταστολή του ΚΝΣ.

Σε κλινικές μελέτες ελεγχόμενες με placebo, ορισμένοι ασθενείς ανέφεραν αίσθημα υπνηλίας, ήπιου βαθμού και παροδικού χαρακτήρος. Ωστόσο σε αντικειμενικές δοκιμασίες της ψυχοκινητικής λειτουργίας η συχνότητα καταστολής με σετιριζίνη δεν διέφερε από εκείνη που παρατηρήθηκε έπειτα από λήψη placebo.

Μπορεί να εμφανισθούν υπνηλία ή διέγερση, κεφαλαλγία, ξηροστομία, αίσθημα κοπώσεως.

Σπανιότατα έχουν αναφερθεί αντιδράσεις υπερευαισθησίας με εκδηλώσεις κνίδωσης, αγγειοοιδήματος, εξανθήματος και κνησμού.

Σπανιότατα επίσης έχουν αναφερθεί σπασμοί, διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας, αναφυλακτικό σοκ, αγγειοοίδημα, απώλεια συνειδήσεως, ταχυκαρδία και θρομβοκυτταροπενία.

Στις περιπτώσεις αυτές η ενοχή της σετιριζίνης θεωρήθηκε δυνατή ή πιθανή.

4.9 Υπερδοσολογία

Τα συνηθέστερα συμπτώματα επί υπερδοσολογίας είναι υπνηλία, κνησμός, δερματικό εξάνθημα, κόπωση, τρόμος και ταχυκαρδία. Σε όλες τις περιπτώσεις υπερδοσολογίας που έχουν αναφερθεί, διαπιστώθηκε πλήρης αποκατάσταση της υγείας.

Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο. Η σετιριζίνη δεν απομακρύνεται με αιμοκάθαρση. Συνιστάται συμπτωματική αγωγή, πρόκληση εμέτου ή πλύση στομάχου αν η λήψη του φαρμάκου είναι πρόσφατη και χορήγηση ζωϊκού άνθρακα και καθαρτικού.

5. Φαρμακολογικές ιδιότητες

Κωδικός ATC: R06AE07

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Η σετιριζίνη, η οποία είναι παράγωγο της πιπεραζίνης και μεταβολίτης της υδροξυζίνης, είναι ισχυρός και εκλεκτικός ανταγωνιστής των περιφερικών H₁-υποδοχέων χωρίς μετρήσιμη συγγένεια με άλλους υποδοχείς. Πειράματα εκ-νίνο σε ποντίκια έδειξαν ότι η σετιριζίνη δεν συνδέεται σε σημαντικό βαθμό με τους υποδοχείς H₁ του εγκεφάλου.

Πέρα από τις αντι- H_1 ιδιότητές της, η σετιριζίνη διαθέτει in vivo αντιαλλεργική δράση. Αναστέλλει την προκαλούμενη από την ισταμίνη πρόωμη φάση της αλλεργικής αντίδρασης και μειώνει την μετανάστευση των κυττάρων της φλεγμονής και την απελευθέρωση των μεσολαβητών που υπεισέρχονται στην όψιμη φάση της αλλεργικής αντίδρασης .

Κατά την όψιμη φάση της αλλεργικής αντίδρασης η σετιριζίνη σε δόση 10 mg 1-2 φορές ημερησίως μειώνει την συγκέντρωση των φλεγμονωδών κυττάρων, ιδιαίτερα των ηωσινοφίλων, στο δέρμα και τον επιπεφυκότα ατοπικών ατόμων έπειτα από πρόκληση με αντιγόνο.

Σε δόση 30 mg ημερησίως η σετιριζίνη μειώνει τη συρροή ηωσινοφίλων στο υγρό της βρογχοκυψελιδικής έκπλυσης κατά την όψιμη φάση του βρογχοσπασμού που προκαλείται σε ασθματικούς από εισπνοή αλλεργιογόνου.

Η σετιριζίνη αναστέλλει την όψιμη φάση της φλεγμονώδους αντίδρασης που παρουσιάζεται σε ασθενείς με χρόνια κνίδωση από ενδοδερμική χορήγηση καλλικρεΐνης.

Τέλος, η σετιριζίνη ελαττώνει in vivo την έκφραση των μορίων προσκόλλησης ICAM-1 και VCAM-1, που είναι δείκτες της αλλεργικής φλεγμονής.

Εφ'άπαξ χορήγηση σετιριζίνης 5-10 mg προκαλεί σημαντική και ομοιόμορφη αναστολή δερμοαντιδράσεων ισταμίνης επί τουλάχιστον 24 ώρες, τόσο σε υγιείς εθελοντές όσο και σε ατοπικούς ασθενείς.

Μακροχρόνια χορήγηση σετιριζίνης δεν συνοδεύεται από ταχυφυλαξία. Το δέρμα ανακτά την αντιδραστικότητά του προς την ισταμίνη 3 ημέρες μετά τη διακοπή του φαρμάκου.

Η σετιριζίνη αναστέλλει τη δράση και άλλων μεσολαβητών όπως PAF και ουσία P, καθώς και τις δερματικές αντιδράσεις ασθενών με κνίδωση εκ ψύχους ή εκ πίεσεως ή με δερμογραφισμό. Σε ήπιο άσθμα η σετιριζίνη σε δόση 5-20 mg εμποδίζει την εμφάνιση του βρογχόσπασμου που προκαλείται από εισπνοή ισταμίνης.

Η σετιριζίνη στην υψηλή δόση των 60 mg ημερησίως επί 7 μέρες δεν προκάλεσε επιμήκυνση του διαστήματος QT στο ΗΚΓ. Στη συνιστώμενη δόση των 10 mg ημερησίως η σετιριζίνη βελτιώνει την ποιότητα ζωής ασθενών με χρόνια ή εποχιακή αλλεργική ρινίτιδα.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Οι συγκεντρώσεις του πλάσματος της σετιριζίνης είναι ευθέως ανάλογες της προσλαμβανόμενης δόσης στο εύρος 5 mg-60 mg.

Η τελική ημιπερίοδος ζωής της αποβολής είναι περίπου 10 ώρες και ο όγκος κατανομής 0,50 lt/ kg σ.β. Ημερήσια δόση 10mg επί δεκαήμερο δεν προκάλεσε αύξηση των επιπέδων του πλάσματος της σετιριζίνης .

Υπό συνθήκες σταθεροποιημένης κατάστασης οι ανώτατες συγκεντρώσεις του πλάσματος της σετιριζίνης είναι περίπου 300 ng/ml και επιτυγχάνονται σε $1\pm\frac{1}{2}$ ώρα από τη λήψη της δόσης των 10 mg. Η σετιριζίνη δεσμεύεται από τις πρωτεΐνες του πλάσματος σε ποσοστό $93\pm 0,3\%$.

Η σετιριζίνη δεν υφίσταται εκτεταμένο μεταβολισμό πρώτης διόδου εκ του ήπατος . Περίπου τα 2/3 της δόσεως αποβάλλονται αμετάβλητα στα ούρα. Η τροφή δεν επηρεάζει την βιοδιαθεσιμότητα της σετιριζίνης αλλά παρατείνει το χρόνο απορρόφησης κατά 1,7 ώρες .

Η βιοδιαθεσιμότητα της σετιριζίνης δεν διαφέρει μεταξύ διαφόρων από του στόματος φαρμακοτεχνικών μορφών (διαλύματα ή δισκία).

Ειδικές ομάδες ασθενών

Ηλικιωμένοι: Σε ηλικιωμένα άτομα παρατηρείται αύξηση της ημιπεριόδου ζωής κατά 50% και ελάττωση της νεφρικής κάθαρσης κατά 40%, σε σύγκριση με νεαρά φυσιολογικά άτομα, προφανώς λόγω μειωμένης νεφρικής λειτουργίας.

Παιδιά

Η ημιπερίοδος ζωής της σετιριζίνης είναι περίπου 6 ώρες σε παιδιά 6-12 ετών και 5 ώρες σε παιδιά 2-6 ετών.

Νεφρική ανεπάρκεια

Σε μικρού βαθμού νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης > 40 ml/min) η φαρμακοκινητική της σετιριζίνης δεν διαφέρει από εκείνη των υγιών εθελοντών.

Σε μετρίου βαθμού νεφρική ανεπάρκεια η ημιπερίοδος ζωής του φαρμάκου τριπλασιάζεται και η κάθαρση ελαττώνεται κατά 70% σε σύγκριση με υγιή άτομα. Σε ασθενείς που υπόκεινται σε αιμοδιύλιση (κάθαρση κρεατινίνης < 7 ml/min) εφ'άπαξ δόση σετιριζίνης 10 mg είχε τριπλάσια ημιπερίοδο ζωής και κατά 70% ελάττωση της κάθαρσης σε σύγκριση με υγιείς εθελοντές.

Η σετιριζίνη δεν απομακρύνεται επαρκώς με αιμοκάθαρση, γι'αυτό επιβάλλεται ελάττωση της ημερήσιας δόσης σε ασθενείς με μετρίου βαθμού ή σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια ή ευρισκομένους υπό αιμοκάθαρση.

Ηπατική ανεπάρκεια

Ασθενείς με χρόνια ηπατοπάθεια (ηπατοκυτταρική βλάβη, χολοστατική ή χολική κίρρωση), στους οποίους χορηγήθηκε εφ'άπαξ δόση σετιριζίνης 10 ή 20 mg είχαν αύξηση κατά 50% της ημιπεριόδου ζωής του φαρμάκου και ελάττωση κατά 40 % της κάθαρσης.

Επομένως επιβάλλεται ελάττωση της δόσης σε ασθενείς με ηπατοπάθεια.

5.3 Προκλινικά στοιχεία για την ασφάλεια.

Καρκινογένεση, μεταλλαξιγένεση και επίδραση στη γονιμότητα .

Σε μια μελέτη καρκινογένεσης διάρκειας 2 ετών σε αρουραίους, η σετιριζίνη δεν ήταν καρκινογόνος σε δόσεις μέχρι 20mg/kg (περίπου 15 ή 10 φορές την μέγιστη συνιστώμενη ημερήσια δόση για τους ενήλικες ή τα παιδιά αντίστοιχα υπολογιζόμενη σε mg/m²). Σε αντίστοιχη μελέτη ίδιας διάρκειας σε ποντικούς η σετιριζίνη προκάλεσε σε αυξημένη συχνότητα καλοήθεις όγκους του ήπατος στους αρσενικούς σε δόση 16mg/kg (περίπου 6 ή 4 φορές την μέγιστη συνιστώμενη ημερήσια δόση σε ενήλικες ή παιδιά αντίστοιχα υπολογιζόμενη σε mg/m²). Η αυξημένη αυτή συχνότητα δεν παρατηρήθηκε σε δόση 4mg/kg (περίπου 2 φορές τη μέγιστη συνιστώμενη ημερήσια δόση για τους ενήλικες ή περίπου ίση με τη μέγιστη συνιστώμενη ημερήσια δόση για παιδιά υπολογιζόμενη σε mg/m²).

Η κλινική σημασία αυτών των ευρημάτων σε μακροχρόνια χορήγηση του φαρμάκου δεν είναι γνωστή

Η σετιριζίνη δεν ήταν μεταλλαξιγόγος σε δοκιμασία Ames και δεν ήταν κλαστογόγος σε δοκιμασία σε ανθρώπινα λεμφοκύτταρα, σε λέμφωμα αρουραίου και σε in vivo δοκιμασία μικροπυρήνος σε ποντικούς .

Σε μελέτες επίδρασης στη γονιμότητα και αναπαραγωγή σε ποντικούς η σετιριζίνη δεν επηρέασε την γονιμότητα σε δόση 64mg/kg (περίπου 25 φορές την μέγιστη συνιστώμενη ημερήσια δόση για τους ενήλικες υπολογιζόμενη σε mg/m²).

Σε ποντικούς, αρουραίους και κονίκλους η σετιριζίνη δεν ήταν τερατογόγος σε δόσεις μέχρι 96,225 και 135mg/kg αντίστοιχα (περίπου 40,180 και 220 φορές την μέγιστη συνιστώμενη ημερήσια δόση για τους ενήλικες υπολογιζόμενη σε mg/m²). Δεν υπάρχουν όμως επαρκείς και καλά ελεγμένες μελέτες σε έγκυες γυναίκες .

6. Φαρμακευτικά στοιχεία

6.1 Κατάλογος με τα έκδοχα

- 6.2 Ασυμβατότητες**
Καμία
- 6.3 Διάρκεια ζωής**
- 6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**
- 6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**
- 6.6 Οδηγίες χρήσεως / χειρισμού:**
Δεν απαιτούνται ιδιαίτερες οδηγίες .
- 6.7 Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας**
- 7. Αριθμός άδειας κυκλοφορίας**
- 8. Ημερομηνία πρώτης άδειας κυκλοφορίας**
- 9. Ημερομηνία αναθεωρήσεως του κειμένου**