

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Zyrtec, 10 mg/ml suukaudsed tilgad, lahus

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1 ml lahust sisaldab 10 mg tsetirisiindivesinikkloriidi, 1 tilk lahust sisaldab 0,5 mg tsetirisiindivesinikkloriidi

INN. *Cetirizinum*

Teadaolevat toimet omavad abiained:

- 1 ml lahust sisaldab 1,35 mg metüülparahüdroksübensoaati

- 1 ml lahust sisaldab 0,15 mg propüülparahüdroksübensoaati

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Suukaudsed tilgad, lahus

Selge ja värvitu vedelik

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

Täiskasvanud ja lapsed alates 2 aasta vanusest:

- hooajalise ja aastaringse allergilise riniidi nasaalsete ja okulaarsete sümptomite leevendamine;
- kroonilise idiopaatilise urtikaaria sümptomite leevendamine.

#### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

##### Annustamine

*2...6-aastased lapsed*

2,5 mg (5 tilka) 2 korda ööpäevas.

*6...12-aastased lapsed*

5 mg (10 tilka) 2 korda ööpäevas.

*Täiskasvanud ja üle 12-aastased noorukid*

10 mg (20 tilka) 1 kord ööpäevas.

##### *Eakad patsiendid*

Andmed ei viita annuse vähendamise vajadusele eakatel patsientidel tingimusel, et neerufunktsioon on normaalne.

### *Mõõduka kuni raske neerukahjustusega patsiendid*

Puuduvad dokumenteeritud andmed ravimi toime/ohutuse kohta neerukahjustusega patsientidel. Kuna tsetirisiin eritub peamiselt neerude kaudu (vt lõik 5.2) tuleb alternatiivse ravimeetodi puudumisel annustamine kohandada individuaalselt, arvestades neerufunktsiooni. Vaadake järgnevat tabelit ja kohandage annus näidatud viisil. Selle annustamistabeli kasutamiseks on vaja teada patsiendi kreatiniini kliirensit ( $CL_{cr}$ ) ml/min.  $CL_{cr}$  (ml/min) võib määrata seerumi kreatiniinist (mg/dl) kasutades järgnevat valemit:

$$CL_{cr} = \frac{[140 - \text{vanus (aastates)}] \times \text{kaal (kg)}}{72 \times \text{seerumi kreatiniin (mg/dl)}} \quad (\times 0,85 \text{ naiste puhul})$$

Annustamise kohandamine neerufunktsioonihäirega täiskasvanud patsientidel

Grupp	Kreatiniini kliirens (ml/min)	Annus ja annustamissagedus
Normaalne	$\geq 80$	10 mg üks kord päevas
Kerge	50...79	10 mg üks kord päevas
Mõõdukas	30...49	5 mg üks kord päevas
Raske	$< 30$	5 mg üks kord päevas iga 2 päeva järel
Lõppstaadiumis neeruhaigus – dialüüsi saavad patsiendid	$< 10$	Vastunäidustatud

Neerukahjustusega lastel tuleb annust kohandada individuaalselt, arvestades patsiendi renaalset kliirensit, vanust ja kehakaalu.

### *Maksakahjustusega patsiendid*

Kui patsiendil on ainult maksakahjustus, ei ole vaja annust kohandada.

### *Maksa- ja neerukahjustusega patsiendid*

Annust on soovitatav kohandada (vt ülal Mõõduka kuni raske neerukahjustusega patsiendid).

### Manustamisviis

Manustamiseks valada tilgad lusikale või lahjendada vähese veega ning manustada suukaudselt. Kui manustamiseks kasutatakse lahjendamist, siis tuleb, eriti laste puhul, arvestada tilkadele lisatava vedeliku hulgaga, mida patsient on võimeline neelama ning seda vajadusel kohandada. Lahjendatud ravimi lahus tuleb manustada koheselt.

## **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine, lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete, hüdroksüsiini või mis tahes piperasiini derivaadi suhtes.

Raske neerukahjustusega patsiendid, kelle kreatiniini kliirens on  $< 10$  ml/min.

## **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

Raviannustes ei ole kliiniliselt olulisi koostoimeid alkoholiga täheldatud (alkoholi sisaldus veres 0,5 g/l). Sellest hoolimata soovitatakse alkoholi samaaegsel tarvitamisel ettevaatlik olla.

Tuleb olla ettevaatlik patsientide puhul, kellel on soodumus kusepeetusele (näiteks lülisamba kahjustus, prostata hüperplaasia), kuna tsetirisiin võib suurendada kusepeetuse ohtu.

Epilepsia ja krambiohuga patsientidel on soovitatav ravimit kasutada ettevaatusega.

Metüülparahüdrosübensoaat ja propüülparahüdrosübensoaat võivad tekitada allergilisi reaktsioone (ka hilistüüpi).

Antihistamiinid aeglustavad allergia nahateste ja enne nende teostamist on vajalik 3-päevane väljauhteperiood.

#### Lapsed

Seda ravimit ei soovitata kasutada imikutel ja alla 2-aastastel väikelastel.

### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Tulenevalt tsetirisiini farmakokineetilisest, farmakodünaamilisest ja tolerantsuse profiilist ei ole oodata koostoimeid antihistamiinikumidega. Pseudoefedriini või teofüllüüni (400 mg ööpäevas) koostoime uuringus ei täheldatud farmakodünaamilist ega olulist farmakokineetilist koostoimet.

Tsetirisiini imendumise määr toiduga ei vähenenud, kuigi imendumiskiirus langes.

### **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

#### Rasedus

Andmeid tsetirisiini toime kohta rasedusele on väga vähe. Loomkatsed ei näita otsest või kaudset kahjulikku toimet rasedusele, embrüo/loote arengule, sünnitusele või postnataalsele arengule. Raseduse ajal tuleb ravimit kasutada ettevaatusega.

#### Imetamine

Tsetirisiin eritub inimese rinnapiima kontsentratsioonivahemikus 25...90% mõõdetuna plasmast, mis oleneb valimi võtmisajast peale manustamist. Imetamise ajal tuleb ravimit kasutada ettevaatusega.

### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Uuringutes, kus kasutati objektiivseid mõõtmistulemusi, ei omanud ravim soovitud annuses 10 mg kliinilist toimet autojuhtimise võimele, une latentsusele ega masinate käsitsemise võimele.

Patsiendid, kes soovivad juhtida autot, võtta ette potentsiaalselt ohtliku tegevuse või hakata masinaid käsitsema, ei tohi ületada ettenähtud annust ning peavad arvesse võtma oma individuaalset reaktsiooni ravimile.

Ravimi samaaegne manustamine alkoholi või teiste kesknärvisüsteemi pidurdavate ainetega võib tundlikel patsientidel põhjustada täiendavat tähelepanu langust ja reaktsioonihäireid.

### **4.8 Kõrvaltoimed**

Kliinilised uuringud on näidanud, et ettenähtud annuses avaldab tsetirisiin väheseid kõrvaltoimeid kesknärvisüsteemile ning nendeks kõrvaltoimeteks on somnolentsus, väsimus, pearinglus ja peavalu. Mõningatel juhtudel on kirjeldatud paradoksaalset kesknärvisüsteemi stimuleerivat toimet.

Kuigi tsetirisiin on perifeerse H<sub>1</sub>-retseptori selektiivne antagonist ning antikoliinergilist aktiivsust üldiselt ei oma, on üksikudel juhtudel kirjeldatud urineerimisraskusi, silmade akommodatsioonihäireid ja suukuivust.

Kirjeldatud on maksafunktsiooni häireid maksaensüümide ja bilirubiini aktiivsuse tõusuga. Enamasti taandub see pärast tsetirisiindivesinikloriidi võtmise katkestamist.

### Kliinilised uuringud

Topeltpimedal meetodil tehtud kontrollitud kliinilised uuringud, kus võrreldakse tsetirisiini platseebo või teiste antihistamiinsete preparaatidega ettenähtud annuses (10 mg tsetirisiini päevas), millest on kättesaadavad kvantifitseeritud ohutuse andmed, hõlmasid enam kui 3200 patsienti, kellele manustati tsetirisiini.

Tsetirisiini 10 mg annuse kasutamisel platseebokontrolliga uuringutes kirjeldati sellest kombinatsioonist järgmiste kõrvaltoimete teket sagedusega 1,0% või enam:

<b>Kõrvaltoime (WHO-ART)</b>	<b>Tsetirisiin 10 mg (n=3260)</b>	<b>Platseebo (n=3061)</b>
Organism tervikuna – üldised häired Väsimus	1,63%	0,95%
Tsentraalse ja perifeerse närvisüsteemi häired Pearinglus Peavalu	1,10% 7,42%	0,98% 8,07%
Seedetrakti häired Kõhuvalu Suukuivus Iiveldus	0,98% 2,09% 1,07%	1,08% 0,82% 1,14%
Psühhiaatrilised häired Somnolentsus	9,63%	5,00%
Respiratoorsed häired Farüngiit	1,29%	1,34%

Kuigi platseeboga võrreldes tekkis somnolentsust statistiliselt rohkem, oli see enamusel juhtudest nõrga kuni keskmise tugevusega. Teistes uuringutes kirjeldatud objektiivsed testid on näidanud, et tervetel noortel vabatahtlikel ei mõjutanud ettenähtud ööpäevane annus tavalist igapäevast tegevust.

6-kuustel...12-aastastel lastel läbiviidud platseebokontrolliga kliinilistes uuringutes ilmnenuid kõrvaltoimed esinemissagedusega  $\geq 1\%$  olid järgmised:

<b>Kõrvaltoime (WHO-ART)</b>	<b>Tsetirisiin (n=1656)</b>	<b>Platseebo (n=1294)</b>
Seedetrakti häired Kõhulahtisus	1,0%	0,6%
Psühhiaatrilised häired Somnolentsus	1,8%	1,4%
Respiratoorsed häired Riniit	1,4%	1,1%
Organism tervikuna – üldised häired Väsimus	1,0%	0,3%

### Turuletulekujärgne kogemus

Lisaks kliinilistes uuringutes ilmnenuid ülalloetletud kõrvaltoimetele on teatatud ka järgmistest turuletulekujärgse kasutamise käigus kirjeldatud juhtudest.

Kõrvaltoimed on kirjeldatud MedDRA organsüsteemi klasside kaupa ja nende esinemissagedus baseerub turuletulekujärgsetel andmetel.

Sagedused on määratletud järgnevalt: väga sage ( $\geq 1/10$ ), sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ), aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ), harv ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ ), väga harv ( $< 1/10\ 000$ ), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

*Vere ja lümfisüsteemi häired:*

Väga harv: trombotsütopeenia

*Immuunsüsteemi häired:*

Harv: ülitundlikkus

Väga harv: anafülaktiline šokk

*Ainevahetus- ja toitumishäired:*

Teadmata: suurenenud söögiisu

*Psühhiaatrilised häired:*

Aeg-ajalt: agiteeritus

Harv: agressiivsus, segasus, depressioon, hallutsinatsioonid, unetus

Väga harv: tikid

Teadmata: suitsidaalsed mõtted

*Närvisüsteemi häired:*

Aeg-ajalt: paresteesia

Harv: krambid

Väga harv: düsgeusia, minestamine, treemor, düstoonia, düskineesia

Teadmata: amneesia, mäluhäired

*Silma kahjustused:*

Väga harv: akommodatsioonihäired, nägemise hägustumine, okulogüratsioon

*Kõrva ja labürindi kahjustused:*

Teadmata: vertiigo

*Südame häired:*

Harv: tahhükardia

*Seedetrakti häired:*

Aeg-ajalt: kõhulahtisus

*Maksa ja sapiteede häired:*

Harv: maksafunktsioonihäired (transaminaaside, alkaalse fosfataasi, gamma-GT ja bilirubiini aktiivsuse tõus)

*Naha ja nahaaluskoe kahjustused:*

Aeg-ajalt: sügelus, lööve

Harv: urtikaaria

Väga harv: angioneurootiline turse, paikne ravimlööve

*Neerude ja kuseteede häired:*

Väga harv: düsuuria, enurees

Teadmata: kusepeetus

*Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid:*

Aeg-ajalt: asteenia, halb enesetunne

Harv: tursed

*Uuringud:*

Harv: kehakaalu suurenemine.

## 4.9 Üleannustamine

### Sümptomid

Tsetirisiini üleannustamise järgselt tekkivad sümptomid on seotud peamiselt kesknärvisüsteemi toimetega või toimetega, mis võivad viidata antikoliinergilisele aktiivsusele.

Vähemalt viiekordse ettenähtud ööpäevase annuse sissevõtmise järgselt on kirjeldatud järgmisi kõrvalnähte: segasus, kõhulahtisus, pearinglus, väsimus, peavalu, halb enesetunne, müdriaas, sügelus, rahutus, sedatsioon, unisus, stuupor, tahhükardia, treemor ja kusepeetus.

### Ravi

Spetsiifiline antidoot tsetirisiinile puudub.

Üleannustamise korral on soovitatav sümptomaatiline või toetav ravi. Vahetult pärast ravimi manustamist tuleb kaaluda maoloputuse tegemist.

Tsetirisiin elimineerub dialüüsiga halvasti.

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: piperasiini derivaadid, ATC kood: R06A E07

Inimese hüdroksüsiini metaboliit tsetirisiin on tugevatoimeline ja selektiivne perifeersete H<sub>1</sub>-retseptorite antagonist. *In vitro* retseptori seonduvuse uuringud on näidanud mõõdetavat afiinsust vaid H<sub>1</sub>-retseptorite suhtes.

Lisaks antihistamiinsele toimele on tsetirisiin näidanud antiallergilist aktiivsust: annuses 10 mg üks või kaks korda päevas inhibeerib ta eosinofiile hilises faasis allergeeniga kokkupuutunud atoopiliste isikute nahas ja konjunktiivil.

Uuringud tervete vabatahtlikega näitavad, et annustes 5 ja 10 mg inhibeerib tsetirisiin tugevalt allergilisi reaktsioone (kuplade ja punetuse teke), mida kutsub esile väga kõrges kontsentratsioonis histamiin nahas, kuid korrelatsiooni tõhususes ei leitud.

35 päeva kestnud uuringus 5...12-aastaste lastega ei tekkinud tolerantsust tsetirisiini antihistamiinse toime suhtes (kuplade ja punetuse supressioon). Tsetirisiinravi lõpetamisel korduva annustamise järel taastas nahk oma normaalse reaktiivsuse histamiini suhtes 3 päevaga.

Kuus nädalat kestnud platseebokontrollitud uuringus, kus osales 186 allergilise riniidi ja samaaegse kerge kuni mõõduka astmaga patsienti parandas tsetirisiin annuses 10 mg üks kord päevas riniidi sümptomeid ning ei mõjutanud kopsufunktsiooni. See uuring toetab tsetirisiini annustamise ohutust kerge kuni mõõduka astmaga allergilistele patsientidele.

Platseebokontrollitud uuringus ei põhjustanud tsetirisiin kõrges annuses (60 mg päevas) 7 päeva jooksul statistiliselt olulist QT-ntervalli pikenemist.

Ettenähtud annuses näitas tsetirisiin aastaringse ja hooajalise allergilise riniidiga patsientide elukvaliteedi paranemist

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

Maksimaalne plasma tasakaalukontsentratsioon on ligikaudu 300 ng/ml ning see saabub  $1,0 \pm 0,5$  tunni jooksul. Tsetirisiini kasutamisel 10 päeva jooksul 10 mg annusena ravimi kuhjumist ei täheldatud.

Farmakokineetiliste parameetrite, nagu maksimaalne plasmakontsentratsioon ( $C_{max}$ ) ja kontsentratsiooni kõveraalne pindala (AUC) jaotus on vabatahtlikel uuritavatel unimodaalne.

Tsetirisiini imendumise määr toiduga ei muutu, kuigi imendumiskiirus väheneb. Biosaadavus on sarnane tsetirisiini manustamisel lahuse, kapslite või tablettidena.

Ilmne jaotusruumala on 0,50 l/kg. Tsetirisiini plasmavalkudega seonduvus on  $93 \pm 0,3\%$ . Tsetirisiin ei muuda varfariini valkudega seonduvust.

Tsetirisiin ei metaboliseeru esmasel maksapassaažil ulatuslikult. Ligikaudu  $\frac{2}{3}$  annusest eritub muutumatul kujul uriiniga. Terminaalne poolväärtusaeg on ligikaudu 10 tundi.

Tsetirisiini farmakokineetika on lineaarne vahemikus 5...60 mg.

### Patsientide erirühmad

*Eakad:* ühekordse 10 mg suukaudse annuse manustamise järel suurenes poolväärtusaeg ligikaudu 50% ning kliirens langes 40% 16 eakal tervetega võrreldes. Tsetirisiini kliirensi vähenemine eakatel vabatahtlikel näis olevat seotud nende vähenenud renaalse funktsiooniga.

*Lapsed, imikud ja väikelapsed:* tsetirisiini poolväärtusaeg oli 6...12-aastastel lastel ligikaudu 6 tundi ja 2...6-aastastel lastel 5 tundi. 6...24-kuustel imikutel ja väikelastel on see vähenenud 3,1 tunnile.

*Neerukahjustusega patsiendid:* ravimi farmakokineetika oli kerge neerukahjustusega patsientidel (kreatiini kliirens suurem kui 40 ml/min) ja tervetel vabatahtlikel sarnane. Mõõduka neerukahjustusega patsientidel tõusis tervete vabatahtlikega võrreldes poolväärtusaeg 3 korda ning kliirens langes 70%. Hemodialüüsi saavad patsiendid (kreatiini kliirens väiksem kui 7 ml/min), kes said suukaudselt tsetirisiini ühekordse 10 mg annusena, tõusis poolväärtusaeg tervetega võrreldes 3 korda ning kliirens langes 70%. Tsetirisiin oli hemodialüüsi teel halvasti eemaldatav. Mõõduka või raske neerukahjustusega patsientidel on vajalik annust kohandada (vt lõik 4.2).

*Maksakahjustusega patsiendid:* kroonilise maksahaigusega (hepatotsellulaarne, kolestaatiline ja biliaarne tsirroos) patsientidel, kes said 10 või 20 mg tsetirisiini ühekordse annusena tõusis tervete isikutega võrreldes poolväärtusaeg 50% ning kliirens langes 40%.

Annuse kohandamine on vajalik ainult maksakahjustusega patsientidel, kellel samaaegselt esineb neerukahjustus.

## 5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse, kartsinogeensuse ja reproduktsioonitoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

## 6. FARMATSEUTILISED ANDMED

### 6.1 Abiainete loetelu

- Glütserool
- Propüleenglükool
- Naatriumsahharinaat

- Metüülparahüdrosübensoaat (E 218)
- Propüülparahüdrosübensoaat (E 216)
- Naatriumatsetaat
- Jää-äädikhape
- Puhastatud vesi

## **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

## **6.3 Kõlblikkusaeg**

Valmisprodukt: 5 aastat.

Pärast esmast avamist: 3 kuud.

## **6.4 Säilitamise eritingimused**

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

## **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

10, 15 või 20 ml lahusega pruun klaaspudel (tüüp III), madaltihedast polüetüleenist tilgutiga ja suletud valge lastekindla polüpropüleenkorgiga.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

## **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Erinõuded puuduvad.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

UCB Pharma Oy Finland  
Itsehallintokuja 6  
FI-02600 Espoo  
Soome

## **8. MÜÜGILOA NUMBER**

162197

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 28.02.1997

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 31.01.2012

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

**Ravimiametis kinnitatud** novembris 2012