

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Zyrtec, 1 mg/ml suukaudne lahus

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1 ml suukaudset lahust sisaldab 1 mg tsetirisiindivesinikkloriidi.

INN. *Cetirizinum*

Teadaolevat toimet omavad abiained:

- 1 ml lahust sisaldab 450 mg sorbitooli (70% mittekristalliseeruv lahus)
- 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

Suukaudne lahus

Selge ja värvitu vedelik, kergelt magusa maitse ja banaani lõhnaga.

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

Tsetirisiindivesinikkloriidi 1 mg suukaudne lahus on näidustatud täiskasvanutele ja lastele 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

10 mg (10 ml suukaudset lahust ehk 2 mõõtlusikatäit) üks kord ööpäevas.

Eripopulatsioonid

*Eakad*

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

*Neerukahjustus*

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:

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

Annustamise kohandamine neerukahjustusega täiskasvanud patsientidel

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

#### *Maksakahjustus*

Kui patsiendil on ainult maksakahjustus, ei ole vaja annust kohandada. Maksa- ja neerukahjustusega patsientidel on soovitatav annust kohandada (vt ülal lõik „Neerukahjustus“).

#### *Lapsed*

2...6-aasta vanused lapsed: 2,5 mg (2,5 ml suukaudset lahust ehk pool mõõtlusikatäit) 2 korda ööpäevas.

6...12-aasta vanused lapsed: 5 mg (5 ml suukaudset lahust ehk 1 mõõtlusikatäis) 2 korda ööpäevas.

Üle 12-aasta vanused noorukid: 10 mg (10 ml suukaudset lahust ehk 2 mõõtlusikatäit) üks kord ööpäevas.

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

#### Manustamisviis

See ravim ei vaja enne manustamist täiendavat lahustamist.

### **4.3 Vastunäidustused**

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

Patsiendid raske neerukahjustusega, kreatiniini kliirensiga alla 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.

Metüülparahüdroksübensoaat ja propüülparahüdroksübensoaat võivad tekitada allergilisi reaktsioone (ka hilistüüpi).

Päriliku fruktoositalumatusesega patsiendid ei tohi tsetirisiini 1 mg/ml suukaudset lahust kasutada.

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

Tsetirisiini võtmise lõpetamisel võivad ilmneda pruuritus ja/või urtikaaria, isegi siis, kui need sümptomid puudusid enne ravi alustamist. Mõnel juhul võivad need sümptomid olla tugevalt väljendunud ja nõuda ravi taasalustamist. Sümptomid peaksid lahenema ravi taasalustamisel.

#### Lapsed

Antud ravimvormi mõne abiaine sisalduse tõttu ei soovitata ravimit kasutada alla 2-aastastel lastel.

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

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

Tsetirisiini imendumise määr toiduga ei vähenenud, kuigi imendumiskiirus langes.

Ravimi samaaegne manustamine alkoholi või teiste kesknärvisüsteemi pidurdavate ainetelega võib tundlikel patsientidel põhjustada täiendavat tähelepanu langust ja reaktsioonihäireid, kuigi tsetirisiin ei potentseri alkoholi toimet (0,5 g/l veres).

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

#### Rasedus

Kogutud andmed tsetirisiini eeldatava toime kohta rasedusele ei näita võimalikku toksilisust emale või embrüo/loote arengule.

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 rinnapiima. Kõrvaltoimete esinemise riski rinnaga toidetavale imikule ei saa välistada.

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

#### Fertiilsus

Andmed toime kohta inimese fertiilsusele on piiratud, kuid ohtlikke toimeid ei ole tuvastatud.

Loomkatsed ei näita kahjulikku toimet inimese fertiilsusele.

### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Uuringutes, kus kasutati objektiivseid mõõtmistulemusi, ei omanud ravim soovitatud annuses 10 mg kliinilist toimet autojuhtimise võimele, une latentsusele ega masinate käsitlemise võimele. Siiski peavad patsiendid, kellel esineb unisust, hoiduma auto juhtimisest, potentsiaalselt ohtlikust tegevusest või masinate käsitlemisest. Nad ei tohi ületada soovituslikku annust ning peavad arvesse võtma oma individuaalset reaktsiooni ravimile.

### **4.8 Kõrvaltoimed**

#### Kliinilised uuringud

- *Ülevaade*

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 üksikutel juhtudel kirjeldatud urineerimisraskusi, silmade akommodatsioonihäireid ja suukuiivust.

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

- *Kõrvaltoimete nimekiri*

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

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

<b>Kõrvaltoimed (WHO-ART)</b>	<b>Tsetirisiin 10 mg (n=3260)</b>	<b>Platseebo (n=3061)</b>
<u>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</u>		
Väsimus	1,63%	0,95%
<u>Närvisüsteemi häired</u>		
Pearinglus	1,10%	0,98%
Peavalu	7,42%	8,07%
<u>Seedetrakti häired</u>		
Kõhuvalu	0,98%	1,08%
Suukuiivus	2,09%	0,82%
Iiveldus	1,07%	1,14%
<u>Psühhiaatrilised häired</u>		
Somnolentsus	9,63%	5,00%
<u>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</u>		
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.

#### Lapsed

6-kuu...12-aasta vanustel lastel läbiviidud platseebokontrolliga kliinilistes uuringutes ilmnunud kõrvaltoimed esinemissagedusega  $\geq 1\%$  olid järgmised:

<b>Kõrvaltoimed (WHO-ART)</b>	<b>Tsetirisiin (n=1656)</b>	<b>Platseebo (n=1294)</b>
<u>Seedetrakti häired</u>		
Kõhulahtisus	1,0%	0,6%
<u>Psühhiaatrilised häired</u>		
Somnolentsus	1,8%	1,4%
<u>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</u>		

Riniit	1,4%	1,1%
<u>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</u>		
Väsimus	1,0%	0,3%

#### Turuletulekujärgne kogemus

Lisaks kliinilistes uuringutes ilmnenud 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, õudusunenäod

#### *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)

Teadmata: hepatiit

*Naha ja nahaaluskoeh kahjustused:*

Aeg-ajalt: sügelus, lööve

Harv: urtikaaria

Väga harv: angioneurootiline turse, paikne ravimlööve

Teadmata: äge generaliseerunud eksantematoosne pustuloos

*Lihaste, luustiku ja sidekoeh kahjustused:*

Teadmata: artralgia

*Neerude ja kuseteede häired:*

Väga harv: düsuuria, enurees

Teadmata: kusepeetus

*Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid:*

Aeg-ajalt: astenia, halb enesetunne

Harv: tursed

*Uuringud:*

Harv: kehakaalu suurenemine

#### Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Tsetirisiini võtmise lõpetamise järgselt on teatatud pruuritusest (intensiivsest sügelusest) ja/või urtikaariast.

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest [www.ravimiamet.ee](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

## **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 võib kaaluda maoloputuse tegemist.

Tsetirisiin elimineerub hemodialüüsiga halvasti.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: antihistamiinsed ained süsteemseks kasutamiseks, piperasiini derivaadid, ATC kood: R06A E07

### Toimemehhanism

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

### Farmakodünaamilised toimed

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

### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

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

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

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

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

### Lapsed

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

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

### Imendumine

Maksimaalne plasma tasakaalukontsentratsioon on ligikaudu 300 ng/ml ning see saabub  $1,0 \pm 0,5$  tunni jooksul. Farmakokineetiliste parameetrite, nagu maksimaalne plasmakontsentratsioon (C<sub>max</sub>) ja kontsentratsiooni kõveraalne pindala (AUC) jaotus on unimodaalne.

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

### Jaotumine

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

### Biotransformatsioon

Tsetirisiin ei metaboliseeru esmasel maksapassaažil ulatuslikult.

### Eritumine

Poolväärtusaeg on ligikaudu 10 tundi ja tsetirisiin kasutamisel 10 päeva jooksul annuses 10 mg ööpäevas ravimi kuhjumist ei täheldatud. Ligikaudu  $\frac{2}{3}$  annusest eritub muutumatul kujul uriiniga.

### Lineaarsus/mittelineaarsus

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

*Neerukahjustus:* ravimi farmakokineetika oli kerge neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini 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 (kreatiniini 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).

*Maksakahjustus:* 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.

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

*Lapsed:* tsetirisiini poolväärtusaeg oli 6...12-aasta vanustel lastel ligikaudu 6 tundi ja 2...6-aasta vanustel lastel 5 tundi. 6...24-kuu vanustel imikutel ja väikelastel on see vähenenud 3,1 tunnile.

### **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**

- 70% sorbitooli lahus (mittekristalliseeruv) (E 420)
- Glütserool
- Propüleenglükool
- Naatriumsahharinaat
- Metüülparahüdroksübensoaat (E 218)
- Propüülparahüdroksübensoaat (E 216)
- Banaani maitseaine 54.330/A (Firmenich)
- 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**

60, 75, 100, 150 või 200 ml pruun klaaspudel (tüüp III Ph. Eur.), suletud lastekindla valge polüpropüleenkorgiga.

Pudeligiga kaasas 5 ml mõõtlusikas, millel on 2,5 ml märkejoon.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Erinõuded puuduvad.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

UCB Pharma Oy Finland  
Bertel Jungin aukio 5  
02600 Espoo  
Soome

## **8. MÜÜGILOA NUMBER**

162297

## **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**

juuni 2019