

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Zyrtec, 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 10 mg tsetirisiindivesinikkloriidi.

INN. *Cetirizinum*

Teadaolevat toimet omav abiaine: üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 66,40 mg laktoosmonohüdraati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tabletid

Valge, piklik, õhukese polümeerikattega tablett, millel on poolitusjoon ja Y-Y logo. Tableti saab jagada 2 võrdseks annuseks.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Tsetirisiindivesinikkloriidi 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid on näidustatud täiskasvanutele ja lastele alates 6 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 (üks tablett) 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:

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

Annustamise kohandamine neerukahjustusega täiskasvanud patsientidel

Grupp	Kreatiniini kliirens (ml/min)	Annus ja annustamissagedus
Normaalne	≥ 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

Õhukese polümeerikattega tablette ei soovitata kasutada alla 6-aastastel lastel, sest antud ravimvorm ei võimalda sobivat annust kohandada.

6...12-aasta vanused lapsed: 5 mg (pool tabletti) kaks korda ööpäevas.

Üle 12-aasta vanused noorukid: 10 mg (1 tablett) üks kord ööpäevas.

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

Manustamisviis

Tabletid tuleb alla neelata klaasitäie vedelikuga.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine, lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetete, 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.

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

Harvaesineva päriliku galaktoositalumatuse, laktaasi puudulikkuse või glükoos-galaktoosi imendumishäirete korral ei tohi tsetirisiini õhukese polümeerikattega tablette kasutada.

Tsetirisiini võtmise lõpetamisel võivad ilmned 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

Õhukese polümeerikattega tablette ei soovitata kasutada alla 6-aastastel lastel, sest antud ravimvorm ei võimalda sobivat annust kohandada. Soovitav on kasutada lastele mõeldud tsetirisiini ravimvormi.

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 potentseeri 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 ohtlike 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 H₁-retseptori selektiivne antagonist ning antikoliinergilist aktiivsust üldiselt ei oma, on üksikutel juhtudel kirjeldatud urineerimisraskusi, silmade akommodatsioonihäireid ja suukuivust.

Kirjeldatud on maksafunktsiooni häireid maksaensüümide ja bilirubiini aktiivsuse tõusuga. Enamasti taandub see pärast tsetirisiinidivesinikkloriidi 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:

Kõrvaltoimed (WHO-ART)	Tsetirisiin 10 mg (n=3260)	Platseebo (n=3061)
<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%
Suukuivus	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 ilmnenud kõrvaltoimed esinemissagedusega $\geq 1\%$ olid järgmised:

Kõrvaltoimed (WHO-ART)	Tsetirisiin (n=1656)	Platseebo (n=1294)
<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 nahaaluskoe kahjustused:

Aeg-ajalt: sügelus, lööve

Harv: urtikaaria

Väga harv: angioneurootiline turse, paikne ravimlööve

Teadmata: äge generaliseerunud eksantematoosne pustuloos

Lihaste, luustiku ja sidekoe 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 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_1 -retseptorite antagonist. *In vitro* retseptori seonduvuse uuringud on näidanud mõõdetavat afiinsust vaid H_1 -retseptorite suhtes.

Farmakodünaamilised toimed

Lisaks antihistamiinsele toimele on tsetirisiin näidanud antiallergilist aktiivsust: annuses 10 mg üks või kaks korda ööpäevas inhibeerib ta 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 kutsus 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 pikendamist.

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_{max}) 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 tsetirisiini kasutamisel 10 päeva jooksul annuses 10 mg ööpäevas, ravimi kuhjumist ei täheldatud. Ligikaudu $\frac{2}{3}$ annusest eritub muutumatul kujul uriiniga.

Lineaarsus/mittelineaarsus

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

Neerukahjustus: ravimi farmakokineetika oli kerge neerukahjustusega patsientidel (kreatiiniini 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 (kreatiiniini 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

- Mikrokristalliline tselluloos
- Laktoosmonohüdraat
- Kolloidne veevaba räni
- Magneesiumstearaat
- Opadry Y-1-7000, mis koosneb
 - Hüdroksüpropüülmetüülselluloos (E 464)
 - Titaandioksiid (E 171)
 - Makrogool 400

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikusaeg

5 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Tabletid on pakitud läbipaistva, värvitu, inertse PVC blisterribana, mis on kaetud kuumtihendatud lakitud alumiiniumfooliumiga. Blisterrivad on pakendatud pappkarpi.

Karp 1, 4, 5, 7, 10, 14, 15, 20, 21, 30, 40, 45, 50, 60, 90, 100 või 100 (10x10) tabletiga.

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

162097

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