

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Cetirizin Actavis, 10 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 10 mg tsetirisiindivesinikkloriidi.

INN. *Cetirizinum*

Teadaolevat toimet omav abiained:

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 117 mg laktoosmonohüdraati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Valge või peaaegu valge, kaksikkumer, ovaalne õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on poolitusjoon. Mõõdud 5,7 x 11,1 mm. Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Täiskasvanud ja lapsed alates 6. eluaastast:

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

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

6...12-aastased lapsed: 5 mg (pool tabletti) kaks korda päevas.

Täiskasvanud ja üle 12-aastased noorukid: 10 mg (üks tablett) üks kord päevas.

Eakad patsiendid: andmed ei viita annuse vähendamise vajadusele eakatel patsientidel tingimusel, et neerufunktsioon on normaalne.

Mõõduka ja 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 (CLcr) ml/min. CLcr (ml/min) võib määrata seerumi kreatiniinist (mg/dl) kasutades järgnevat valemit:

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

Annustamise kohandamine neerukahjustusega täiskasvanud patsientidel

| Grupp | Kreatiniini kliirens (ml/min) | Annus ja annustamissagedus |
|--|--------------------------------------|--|
| Normaalne | ≥80 | 10 mg üks kord 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 |
| Lõpp-staadiumis 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 ja raske neerukahjustusega patsiendid”).

Manustamisviis

Tabletid tuleb alla neelata klaasitäie vedelikuga.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus ravimi toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Ülitundlikkus hüdroksüsiini või mistahes piperasiini derivaadi suhtes.

Raske neerukahjustusega patsiendid, kelle kreatiniini kliirens on vähem kui 10 ml/min.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Raviannustes ei ole kliiniliselt olulisi koostisaineid 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.

Lapsed

Cetirizin Acatvis õhukese polümeerikattega tablette ei soovitata kasutada alla 6-aastastel lastel, sest ravim ei võimalda sobivat annust kohandada.

Enne allergia nahatestide tegemist on vajalik eliminatsioon (3 päeva), kuna antihistamiinid pärsivad testi tulemust.

Abiained

Laktoos

Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Tsetirisiini farmakokineetilise, farmakodünaamilise ja tolerantsuse uuringutes ei täheldatud koostoimeid antihistamiinikumidega. Pseudoefedriini või teofüllüüni (400 mg/päevas) koostoime uuringus ei täheldatud farmakodünaamilist ega olulist farmakokineetilist koostoimet.

Tsetirisiini imendumise määr toiduga ei vähenenud, kuigi imendumiskiirus langes.

4.6 Fertilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Andmed tsetirisiini ohutuse kohta raseduse ajal on ebapiisavad. Loomuuringud ei kinnita otsest või kaudset kahjulikku toimet rasedusele, loote/embrüo arengule, sünnitusele või sünnijärgsele arengule. Rasedatele tuleb ravimit määrata ettevaatusega.

Imetamine

Tsetirisiin eritub rinnapiima, kus kontsentratsioon võrreldes plasmakontsentratsiooniga on 25...90 %, sõltudes analüüsi võtmise ajast ravimi manustamise järgselt. Imetamise ajal tuleb ravimit kasutada ettevaatusega.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Uuringutest selgub, et ravim soovitatud annuses 10 mg ei oma kliinilist toimet autojuhtimise võimele, une latentsusele ega masinate käsitsemise võimele. Patsient, kes kavatseb juhtida autot, võtta ette potentsiaalselt ohtliku tegevuse või hakata masinaid käsitsema, soovitakse mitte ületada ettenähtud annust ning oodata ära individuaalne reaktsioon ravimile. Nende tundlike patsientide puhul võib samaaegne alkoholi või teiste kesknärvisüsteemi pidurdavate ainete kasutamine lisaks kutsuda esile tähelepanu hajumise ning soorituste puudulikkuse.

4.8 Kõrvaltoimed

Kliiniliste uuringute andmetel avaldab tsetirisiin ettenähtud annuses väheseid kõrvaltoimeid kesknärvisüsteemile, milledeks võivad olla uimasus, 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 väärtuse tõusuga. Enamasti taandub see pärast tsetirisiindivesinikkloriidi võtmise katkestamist.

Kliinilised uuringud

Topeltpimedad 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 platseebo-kontrolliga uuringutes kirjeldati sellest kombinatsioonist järgmiste kõrvaltoimete teket sagedusega 1,0% või enam:

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

Kuigi platseeboga võrreldes tekkis unisust 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 platseebo-kontrolliga kliinilistes või farmakokliinilistes uuringutes ilmnenud kõrvaltoimed sagedusega 1% ja enam olid järgmised:

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

Turuletulekujärgne kogemus

Lisaks ülalnimetatud kliiniliste uuringute käigus ilmnenud kõrvaltoimetele, on teatatud ka järgmistest turuletulekujärgsetest kõrvaltoimetest üksikjuhtudel.

Allpool on toodud turuletulekujärgsest kogemusest saadud kõrvaltoimed ning need on klassifitseeritud organsüsteemide järgi.

Sagedused on klassifitseeritud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$, aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10000$) ja 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: akommodatsiooni häired, nägemise hägustumine, okulogüratsioon

Kõrva ja labürindi kahjustused:

Teadmata: vertiigo

Südame häired:

harv – tahhükardia

Seedetraktihäired:

Aeg-ajalt: kõhulahtisus

Maksa ja sapiteede häired:

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

Naha ja nahaaluskoe kahjustused:

Aeg-ajalt: pruuritus, lööve

Harv: urtikaaria

Väga harv: angioneurootiline turse, multivormne erüteem

Teadmata: äge generaliseerunud eksantematoosne pustuloos (AGEP)

Neerude ja kuseteede häired:

Väga harv: düsuuria, enurees

Teadmata: kusepeetus

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid:

Aeg-ajalt: asteenia, üldine halb enesetunne

Harv: tursed

Uuringud:

harv - kehakaalu tõus

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Sümptomid:

Pärast tsetirisiini üleannustamist on peamiselt täheldatud kesknärvisüsteemi toimetega seonduvaid kõrvaltoimeid või toimeid, mis võivad viidata antikolinergilistele toimetele.

Kõrvaltoimed, millistest on teatatud peale soovitusliku päevaannuse 5-kordset ületamist, on järgmised: segasus, kõhulahtisus, uimasus, väsimus, peavalu, kurnatus, müdriaas, rahutus, sedatsioon, unisus, stuupor, tahhükardia, tremor ning uriinipeetus.

Ravi:

Üleannustamise korral pole spetsiifilist antidooti.

Ravi on sümptomaatiline ja toetav.

Võimaluse korral teha esmalt maoloputus ja anda aktiivsütt. Tsetirisiini ei saa hemodialüüsiga edukalt eemaldada.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Piperasiini derivaadid. ATC-kood: R06AE07

Inimese hüdroksiüüni metaboliit tsetirisiin on tugevatoimeline ja selektiivne perifeersete H₁-retseptorite antagonist. *In vitro* retseptori seonduvuse uuringud on näidanud mõõdetavat afiinsust vaid H₁-retseptorite suhtes.

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

Uuringud tervete vabatahtlikega näitavad, et annustes 5 mg 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 platseebo-kontrollitud uuringus, kus osales 186 allergilise riniidi ja samaaegse kerge või mõõduka astmaga patsienti, parandas tsetirisiin annuses 10 mg üks kord päevas riniidi sümptomeid ning ei mõjutanud kopsufunktsiooni. See uuring toetab tsetirisiini annustamise ohutust kerge või mõõduka astmaga allergilistel patsientidel.

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

Ettenähtud annuses näitas tsetirisiin, et parandab aastaringse ja hooajalise allergilise riniidiga patsientide elukvaliteeti.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Maksimaalne plasma tasakaalukontsentratsioon on ligikaudu 300 nanogrammi/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 kontsentratsioon (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 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 16-l eakal patsiendil teiste patsientidega võrreldes poolväärtusaeg ligikaudu 50% ning kliirens langes 40%. Eakatel vabatahtlikel oli tsetirisiini kliirensi vähenemine seotud langenud 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 tunni.

Neerukahjustusega patsiendid: ravimi farmakokineetika oli kerge neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens on 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 on 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 mg 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

Prekliiniliste farmakoloogiliste inimuuringute põhjal pole tsetirisiinil kahjulikku toimet korduval manustamisel reproduktiivorganitele, puudub ka mutageenne ja kantserogeenne toime.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu:

Mikrokristalliline tselluloos
Laktoosmonohüdraat
Krospovidoon
Kolloidne ränidioksiid, veevaba
Magneesiumstearaat

Tableti kate:

Hüpromelloos
Makrogoolstearaat
Mikrokristalliline tselluloos
Propüleenglükool
Titaandioksiid (E 171)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25 °C. Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Alu/PVC või PVDC/PA/Alu/PVC blisterpakend.
Pakendi suurused: 10 või 30 tabletti blistris.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Actavis Group PTC ehf
Reykjavíkurvegi 76-78
220 Hafnarfjörður
Island

8. MÜÜGILOA NUMBER

389302

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 16.08.2002

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 25.06.2012

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

November 2020