

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

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 (2,5 ml suukaudset lahust ehk pool mõõtlusikatäit) 2 korda ööpäevas.

6...12-aastased lapsed

5 mg (5 ml suukaudset lahust ehk 1 mõõtlusikatäis) 2 korda ööpäevas.

Täiskasvanud ja üle 12-aastased noorukid

10 mg (10 ml suukaudset lahust ehk 2 mõõtlusikatäit) 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	≥ 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

See ravim ei vaja enne manustamist täiendavat lahustamist.

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.

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

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

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

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 farmakokineetilistest, farmakodünaamilisest ja tolerantsuse profiilist ei ole oodata koostoimeid antihistamiinsete ravimitega. 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 soovitatud 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 H₁-retseptori selektiivne antagonist ning antikoliinergilist aktiivsust üldiselt ei oma, on üksikute juhtudel kirjeldatud urineerimisraskusi, silmade akommodatsioonihäireid ja suukuivust.

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

Kõrvaltoime (WHO-ART)	Tsetirisiin 10 mg (n=3260)	Platseebo (n=3061)
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 Farüingiit	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 ilmnenu kõrvaltoimed esinemissagedusega $\geq 1\%$ olid järgmised:

Kõrvaltoime (WHO-ART)	Tsetirisiin (n=1656)	Platseebo (n=1294)
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 ilmnenu ülalloeletud 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: krampid

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: astenia, 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_1 -retseptorite antagonist. *In vitro* retseptori seonduvuse uuringud on näidanud mõõdetavat afiinsust vaid H_1 -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 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 tsetirisiin 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 tsetirisiin annustamise ohutust kerge kuni mõõduka astmaga allergilistel patsientidel.

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

- 70% sorbitooli lahus (mittekristalliseeruv) (E 420)
- Glütserool
- Propüleenglükool

- Naatriumsahharinaat
- Metüülparahüdrosübensoaat (E 218)
- Propüülparahüdrosübensoaat (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), suletud lastekindla valge polüpropüleenkorgiga.

Pudeliga on kaasas 5 ml mõõtlusikas, millel on märkejoon 2,5 ml annuse mõõtmiseks.

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

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

Ravimiametis kinnitatud novembris 2012