

## 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 märgistus „C” ja teisel küljel on poolitusjoon ning ühel pool joont märgistus „J” ning teisel pool poolitusjoont märgistus „E”. Mõõdud 5,7 x 11,4 mm.

## 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:

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

Annustamise kohandamine neerukahjustusega täiskasvanud patsientidel

Grupp	Kreatiniini kliirens (ml/min)	Annus ja annustamissagedus
Normaalne	≥80	10 mg üks kord 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 hüdroksiini või mistahes piperasiini derivaadi suhtes.

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

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

#### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

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

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.

#### **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 0,25...0,90-kordne, sõltudes analüüsi võtmise ajast ravimi manustamise järgselt.

#### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Uuringutest selgub, et ravim soovitatud annuses 10 mg ei oma kliinilist toimet autojuhtimise võimele, une latentsusele ega masinate käsitlemise võimele. Patsient, kes kavatses juhtida autot, võtta ette potentsiaalselt ohtliku tegevuse või hakata masinaid käsitlema, 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 H<sub>1</sub>-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:

<b>Kõrvaltoime (WHO-ART)</b>	<b>Tsetirisiin 10 mg (n= 3260)</b>	<b>Platseebo (n = 3061)</b>
<i>Organism tervikuna – üldised häired</i> Väsimus	1,63 %	0,95 %
<i>Tsentraalse ja perifeerese närvisüsteemi häired</i> Pearinglus Peavalu	1,10 % 7,42 %	0,98 % 8,07 %
<i>Seedetrakti häired</i> Kõhuvalu Suukuivus Iiveldus	0,98 % 2,09 % 1,07 %	1,08 % 0,82 % 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:

<b>Kõrvaltoime (WHO-ART)</b>	<b>Tsetirisiin (n=1656)</b>	<b>Platseebo (n =1294)</b>
<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: 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.

*Psühhiaatrilised häired:*

aeg-ajalt – agiteeritus,  
harv – agressiivsus, segasus, depressioon, hallutsinatsioonid, unetus.  
väga harv – tikid.

*Närvisüsteemi häired:*

aeg-ajalt – paresteesia,  
harv – krambid, liigutuste häirumine,  
väga harv – düsgeusia, minestamine, treemor, düstoonia, düskineesia,  
teadmata – amneesia, mäluhäired.

*Silma kahjustused:*

väga harv – akommodatsiooni häired, nägemise hägustumine, okulogüratsioon.

*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.

*Neerude ja kuseteede häired:*

väga harv – düsuuria, enurees.

*Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid:*

aeg-ajalt – astenia, üldine halb enesetunne,  
harv – tursed.

*Uuringud:*

harv - kehakaalu tõus.

## **4.9 Üleannustamine**

*Sümptomid:*

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

Kõrvaltoimed, millest 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 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 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 pikendamist.

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<sub>max</sub>) 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 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 tunnile.

*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 Kõlblikusaeg**

2 aastat.

## **6.4 Säilitamise eritingimused**

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

## **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

PVC/Al blisterpakend.

Pakendi suurused: 10 või 30 tabletti blistris.

## **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Erinõuded puuduvad.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Actavis UK Limited,  
Whiddon Valley,  
Barnstaple N Devon EX32 8NS,  
Ühendkuningriik

## **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**

Ravimiametis kinnitatud juunis 2012