

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Heinix 10 mg, imeskelytabletti

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi imeskelytabletti sisältää 10 mg setiritsiinidihydrokloridia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Imeskelytabletti.

Pyöreä, valkoinen tai melkein valkoinen imeskelytabletti, jossa on jakouurre molemmilla puolilla.

Imeskelytabletti voidaan jakaa kahteen yhtä suureen annokseen.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Aikuiset ja vähintään 6-vuotiaat lapset:

- setiritsiini on tarkoitettu lievittämään kausiluontoiseen ja ympärivuotiseen allergiseen nuhaan liittyviä nenä- ja silmäoireita.
- setiritsiini on tarkoitettu kroonisen idiopaattisen urtikarian oireiden hoitoon.

### 4.2 Annostus ja antotapa

6–12-vuotiaat lapset: 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa (puolikas imeskelytabletti kaksi kertaa vuorokaudessa).

Aikuiset ja yli 12-vuotiaat nuoret: 10 mg kerran vuorokaudessa (1 imeskelytabletti).

Imeskelytablettia tulee imeskellä suussa, kunnes se on liennut.

Voidaan ottaa veden kanssa tai ilman vettä.

#### Iäkkäät potilaat

Tiedot viittaavat siihen, ettei iäkkäiden potilaiden annostusta tarvitse pienentää, jos heidän munuaisensa toimivat normaalisti.

#### Keskivaikeaa tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Tehon ja turvallisuuden suhdetta ei ole osoitettu munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Koska setiritsiini poistuu pääosin munuaisten kautta (ks. kohta 5.2.) ja kun vaihtoehtoista hoitoa ei voida käyttää, antoväliä on muutettava yksilöllisesti munuaisten toiminnan mukaisesti. Katso annostusohjeet seuraavasta taulukosta ja muuta annosta sen mukaisesti. Jotta annostus voidaan määritellä tämän annostustaulukon avulla, potilaan kreatiniinipuhdistuma ml/min ( $CL_{cr}$ ) on arvioitava.  $CL_{cr}$ -arvo (ml/min) voidaan arvioida seerumin kreatiniiniarvon (mg/dl) perusteella seuraavan laskukaavan avulla:

$$CL_{cr} = \frac{[140 - \text{ikä (vuotta)}] \times \text{paino (kg)}}{72 \times \text{seerumin kreatiniiniarvo (mg / dl)}} \quad (\times 0,85 \text{ naisilla})$$

#### Munuaisten vajaatoimintaa sairastavien aikuispotilaiden annoksen muuttaminen

Potilasryhmä	Kreatiniinipuhdistuma (ml/min)	Annostus ja antoväli
Normaali	≥ 80	10 mg kerran vuorokaudessa
Lievä	50–79	10 mg kerran vuorokaudessa
Keskivaikea	30–49	5 mg kerran vuorokaudessa
Vaikea	< 30	5 mg joka toinen vuorokausi
Loppuvaiheen munuaissairaus - dialyysihoitoa saavat potilaat	< 10	Vasta-aiheinen

Jos lapsipotilaalla on munuaisten vajaatoiminta, annostusta on muutettava yksilöllisesti potilaan munuaispuhdistuman, iän ja painon perusteella.

#### Maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Jos potilaalla on pelkästään maksan vajaatoiminta, annostusta ei tarvitse muuttaa.

#### Maksan ja munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Annostuksen muuttamista suositellaan (ks. edellä, Keskivaikeaa tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat).

### 4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille, hydroksitsiinille tai jollekin piperatsiinijohdokselle.

Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat, joiden kreatiniinipuhdistuma on alle 10 ml/min.

### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Kun valmistetta on käytetty hoitoannoksina, alkoholin (veren alkoholipitoisuus 0,5 g/l) yhteydessä ei ole osoitettu kliinisesti merkitseviä yhteisvaikutuksia. Tästä huolimatta alkoholin samanaikaisessa käytössä suositellaan varovaisuutta.

Käytettävä varoen potilaille, joilla on alttius virtsaretentioon (esim. selkäydinvaurio, prostatan liikakasvu), koska setiritsiini voi suurentaa virtsaretention vaaraa.

Epilepsiapotilaiden hoidossa samoin kuin silloin, jos potilaalla on kouristusten riski, on oltava varovainen.

Antihistamiinit häiritsevät allergian ihotestien tulkintaa ja niiden käyttö tulisi lopettaa 3 vrk ennen testien suorittamista.

#### *Pediatriset potilaat*

Imeskelytabletteja ei suositella alle 6-vuotiaiden lasten hoitoon, koska tämän lääkemuodon käytön yhteydessä asianmukaiset annosmuutokset eivät ole mahdollisia.

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Setiritsiinin farmakokineettisten, farmakodynaamisten ja siedettävyysominaisuuksien perusteella tämän antihistamiinin käytön yhteydessä ei odoteta esiintyvän yhteisvaikutuksia. Tehdyissä lääkeaineiden yhteisvaikutustutkimuksissa ei itse asiassa raportoitu farmakodynaamisia eikä merkitseviä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia, etenkin pseudoefedriinin tai teofylliinin (400 mg/vrk) kanssa.

Ruokailu ei heikennä setiritsiinin imeytymistä, vaikka imeytymisnopeus hidastuu.

#### **4.6 Raskaus ja imetys**

##### **Raskaus**

Setiritsiinille altistuneista raskauksista on hyvin vähän kliinistä tietoa. Eläinkokeiden tulokset eivät viittaa siihen, että setiritsiinillä olisi suoria tai epäsuoria haitallisia vaikutuksia raskauteen, alkion tai sikiön kehitykseen, synnytykseen tai postnataaliseen kehitykseen. Valmisteen määräämisessä raskaana oleville naisille on oltava varovainen.

##### **Imetys**

Setiritsiini erittyy rintamaitoon pitoisuuksina, jotka ovat 25 % - 90 % plasmasta mitatuista pitoisuuksista, riippuen siitä kuinka kauan annon jälkeen näyte on otettu. Sen vuoksi valmisteen määräämisessä imettäville naisille on oltava varovainen.

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Ajokyvyn, univiiheen ja kokoonpanolinjalla tehdyn työsuorituksen objektiiviset mittaukset eivät osoittaneet suositellulla annoksella 10 mg olevan kliinisesti merkitseviä vaikutuksia.

Jos potilas aikoo ajaa autoa, ryhtyä mahdollisesti vaaraa aiheuttaviin toimiin tai käyttää koneita, hän ei saa ylittää suositusannoksia ja potilaan vaste lääkehoitoon on otettava huomioon.

Alkoholin tai muiden keskushermostoa lamaavien aineiden samanaikainen käyttö voi aiheuttaa herkille potilaille vireystilan ja suorituskyvyn voimakkaampaa heikkenemistä.

#### **4.8 Haittavaikutukset**

Kliiniset tutkimukset ovat viitanneet siihen, että setiritsiini aiheuttaa suositusannoksina käytettäessä vähäisiä keskushermostohaittavaikutuksia, kuten uneliaisuutta, uupumusta, huimausta ja päänsärkyä. Muutamissa tapauksissa on ilmoitettu paradoksista keskushermoston stimulaatiota.

Vaikka setiritsiini on selektiivinen perifeeristen H1-reseptorien antagonisti eikä sillä ole juuri lainkaan antikolinergisiä vaikutuksia, yksittäisinä tapauksina on raportoitu virtsaamisvaikeuksia, silmän mukautumiskyvyn häiriöitä ja suun kuivumista.

Maksan toiminnan poikkeavuuksia, joihin on liittynyt maksaentsyymipitoisuuden suurenemista ja bilirubiiniarvojen suurenemista, on raportoitu. Tällaiset vaikutukset häviävät useimmiten setiritsiinihydrokloridi-hoidon lopettamisen jälkeen.

##### Kliiniset tutkimukset

Kaksoissokkoutetuissa kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa, joissa verrattiin setiritsiiniä (10 mg vuorokaudessa) lumelääkkeeseen tai muihin antihistamiineihin, ja joista on turvallisuustietoja saatavissa, altistettiin yli 3200 potilasta setiritsiinille. Näiden yhdistettyjen tietojen perusteella

lumelääkekontrolloiduissa tutkimuksissa 10 mg:n setiritsiiniannoksia saaneilla potilailla raportoitiin esiintyneen seuraavia haittavaikutuksia 1,0 % :lla potilaista tai yleisemmin:

<b>Haittavaikutus (WHO-ART)</b>	<b>Setiritsiini 10 mg (n= 3260)</b>	<b>Lumelääke (n = 3061)</b>
Yleisoireet Uupumus	1,63 %	0,95 %
Keskus- ja ääreishermosto Heitehuimaus Päänsärky	1,10 % 7,42 %	0,98 % 8,07 %
Ruoansulatuselimistö Vatsakipu Suun kuivuminen Pahoinvointi	0,98 % 2,09 % 1,07 %	1,08 % 0,82 % 1,14 %
Psykkiset häiriöt Uneliaisuus	9,63 %	5,00 %
Hengityselimet Nielutulehdus	1,29 %	1,34 %

Vaikka uneliaisuus oli tilastollisesti yleisempää kuin lumelääkkeen yhteydessä, se oli useimmiten lievää tai keskivaikeaa. Toisten tutkimusten perusteella objektiiviksi osoitetut testit viittasivat siihen, etteivät suositellut vuorokausiannokset vaikuttaneet nuorten terveiden vapaaehtoisten koehenkilöiden tavanomaisiin päivittäisiin toimiin.

Lumelääkekontrolloituhiin kliinisiin tutkimuksiin osallistuneissa lapsissa, jotka olivat iältään 6 kuukaudesta 12 vuoteen, 1 % :lla potilaista tai yleisemmin esiintyneitä haittavaikutuksia olivat:

<b>Haittavaikutus (WHO-ART)</b>	<b>Setiritsiini (n=1656)</b>	<b>Lumelääke (n=1294)</b>
Ruoansulatuselimistö Ripuli	1,0 %	0,6 %
Psykkiset häiriöt Uneliaisuus	1,8 %	1,4 %
Hengityselimet Nuha	1,4 %	1,1 %
Yleisoireet Uupumus	1,0 %	0,3 %

#### Myyntiintulon jälkeen havaitut haittavaikutukset

Kliinisissä tutkimuksissa raportoitujen ja edellä lueteltujen haittavaikutusten lisäksi myyntiintulon jälkeisen käyttökokemuksen yhteydessä on raportoitu seuraavia haittavaikutuksia. Haittavaikutukset on kuvattu MedDRA-luokituksen mukaisesti elinryhmittäin ja arviot esiintymistiheydestä perustuvat valmisteen myyntiluvan saamisen jälkeiseen käyttökokemukseen.

Esiintymistiheydet on luokiteltu seuraavasti: Hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ); yleinen ( $\geq 1/100$  -  $< 1/10$ ); melko harvinainen ( $\geq 1/1000$  -  $< 1/100$ ); harvinainen ( $\geq 1/10000$  -  $< 1/1000$ ); hyvin harvinainen ( $< 1/10000$ ), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

*Veri ja imukudos:*

hyvin harvinainen: trombosytopenia

*Immuunijärjestelmä:*

harvinainen: yliherkkyys

hyvin harvinainen: anafylaktinen sokki

*Aineenvaihdunta ja ravitsemus:*

tuntematon: ruokahalun lisääntyminen

*Psyykkiset häiriöt:*

melko harvinainen: agitaatio

harvinainen: aggressiivisuus, sekavuus, masennus, aistiharhat, unettomuus

hyvin harvinainen: nykimisoire

tuntematon: itsemurha-ajatukset

*Hermosto:*

melko harvinainen: parestesiat

harvinainen: kouristukset

hyvin harvinainen: makuhäiriö, dyskinesia, dystonia, synkopee, vapina

tuntematon: muistin menetys, muistin huononeminen

*Silmät:*

hyvin harvinainen: mukautumishäiriöt, näön sumeneminen, silmän kiertoliike

*Kuulo ja tasapainoelin:*

tuntematon: huimaus

*Sydän:*

harvinainen: takykardia

*Ruoansulatuselimistö:*

melko harvinainen: ripuli

*Maksa ja sappi:*

harvinainen: maksan toiminnan poikkeavuudet (transaminaasiarvojen, alkalisen fosfataasin arvojen, gammaglutamyylitransferaasiarvojen ja bilirubiiniarvojen suureneminen)

*Iho ja ihonalainen kudokset:*

melko harvinainen: kutina, ihottuma

harvinainen: nokkosihottuma

hyvin harvinainen: angioneuroottinen edeema, toistopunoittuma (erythema fixum)

*Munuaiset ja virtsatie:*

hyvin harvinainen: dysuria, kastelu

tuntematon: virtsaretentio

*Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat:*

melko harvinainen: voimattomuus, huonovointisuus

harvinainen: turvotus

*Tutkimukset:*

harvinainen: painon nousu

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta -tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto:[www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea

## 4.9 Yliannostus

### Oireet

Setiritsiinin yliannoksen jälkeen havaitut oireet ovat liittyneet lähinnä keskushermostovaikutuksiin tai antikolinergisiin vaikutuksiin viittaaviin oireisiin. Suositeltuun vuorokausiannokseen nähden vähintään viisinkertaisen annoksen ottamisen jälkeen raportoituja haittavaikutuksia ovat: sekavuus, ripuli, heitehuimaus, uupumus, päänsärky, huonovointisuus, silmän mustuaisen laajentuminen, kutina, levottomuus, sedaatio, uneliaisuus, tokkuraisuus, takykardia, vapina ja virtsaumpi.

### Hoito

Setiritsiinille ei tunneta spesifistä vastavaikuttajaa. Yliannostuksen yhteydessä suositellaan oireenmukaista tai elimistön toimintaa tukevaa hoitoa. Mahahuuhtelua voidaan harkita, jos lääkkeen nielemisestä on kulunut vasta vähän aikaa. Setiritsiini ei poistu elimistöstä tehokkaasti dialyysin avulla.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Piperatsiinijohdokset, ATC-koodi: R06A E07.

Setiritsiini on hydroksitsiinin metaboliitti. Se on voimakas ja selektiivinen perifeeristen H<sub>1</sub>-reseptorien salpaaja. Tutkimukset *in vitro* lääkeaineen sitoutumisesta reseptoreihin eivät viitanneet mitattavissa olevaan affiniteettiin muihin kuin H<sub>1</sub>-reseptoreihin.

Setiritsiinillä on osoitettu olevan sen H<sub>1</sub>-antagonistisen vaikutuksen lisäksi allergiaa lievittäviä vaikutuksia: kerran tai kaksi kertaa vuorokaudessa annettuina 10 mg:n annoksina se estää eosinofiilien loppuvaiheen aktivoitumista atooppisten potilaiden ihossa ja silmän sidekalvossa, kun heidät altistettiin allergeenille.

Terveille vapaaehtoisille tehdyt tutkimukset osoittivat, että annoksina 5 mg ja 10 mg annettu setiritsiini estää huomattavasti paukamien muodostumista ja ihon punoitusreaktioita, jotka aiheutuvat ihon hyvin suuresta histamiinipitoisuudesta, mutta vastaavuussuhdetta tehoon ei ole osoitettu. Lapsille (5–12-vuotiaille) tehdyssä 35 vuorokauden mittaisessa tutkimuksessa lapsille ei havaittu kehittyneen toleranssia setiritsiinin antihistamiinivaikutukselle (paukamien ja ihon punoituksen häviäminen). Kun setiritsiinihoito lopetetaan usean antokerran jälkeen, ihon normaalit reaktiot histamiinille palautuvat kolmen vuorokauden kuluessa.

Kuusi viikkoa kestäneessä lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa, joka tehtiin 186:lle allergista nuhaa ja samanaikaista lievää tai keskivaikeaa astmaa sairastavalle potilaalle, kerran vuorokaudessa annettu 10 mg:n setiritsiiniannos lievitti nuhaoireita, mutta ei muuttanut keuhkojen toimintaa. Tämän tutkimuksen tulokset tukevat sitä, että setiritsiini on turvallinen lievää tai keskivaikeaa astmaa sairastaville allergiapotilaille.

Lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa seitsemän vuorokauden ajan annetut suuret setiritsiiniannokset 60 mg vuorokaudessa eivät aiheuttaneet tilastollisesti merkitsevää QT-ajan pidentymistä.

Suositteluna annoksina annetun setiritsiinin on osoitettu parantavan kausittaista tai ympärivuotista allergista nuhaa sairastavien potilaiden elämänlaatua.

## 5.2 Farmakokineetiikka

Plasman vakaan tilan pitoisuus on noin 300 ng/ml ja se saavutetaan  $1,0 \pm 0,5$  tunnin kuluessa. Setiritsiinin ei havaittu kertyvän elimistöön kymmenen vuorokauden ajan annettujen 10 mg:n vuorokausiannosten yhteydessä. Farmakokineettisten muuttujien, kuten plasman huippupitoisuuden ( $C_{max}$ ) ja plasman lääkeainepitoisuuden aikakäyrän alle jäävän pinta-alan (AUC-arvon), jakautuminen oli terveillä vapaaehtoisilla yksihuippuista.

Ruokailu ei vähennä setiritsiinin imeytymistä, mutta imeytymisnopeus hidastuu. Liuoksena, kapselina ja tableteina annetun setiritsiinin biologinen hyötyosuus on samankaltainen.

Näennäinen jakaantumistilavuus on 0,50 l/kg. Setiritsiinistä  $93 \pm 0,3$  % sitoutuu plasman proteiineihin. Setiritsiini ei muuta varfariinin sitoutumista proteiineihin.

Setiritsiini ei käy läpi laajaa alkureitin metaboliaa. Noin kaksi kolmasosaa annoksesta erittyy muuttumattomana aineena virtsaan. Terminaalinen puoliintumisaika on noin 10 tuntia.

Setiritsiinin kinetiikka on lineaarinen annoksilla 5–60 mg.

### Erityiset potilasryhmät

*Iäkkäät:* Kun 16 iäkkäälle potilaalle annettiin suun kautta 10 mg:n kerta-annos, puoliintumisaika oli noin 50 % pitempi ja puhdistuma 40 % pienempi verrattuna muista tutkimuspotilaista saatuihin tuloksiin. Näiden iäkkäiden vapaaehtoisten setiritsiini puhdistuman heikkeneminen näytti olevan yhteydessä heidän munuaistensa toiminnan heikkenemiseen.

*Lapset, imeväisikäiset ja pikkulapset:* Setiritsiinin puoliintumisaika oli 6–12-vuotiaiden lasten elimistössä noin 6 tuntia ja 2–6-vuotiaidenlasten elimistössä 5 tuntia. Imeväisikäisten ja pikkulasten (iältään 6 kuukaudesta 2 vuoteen) elimistössä se oli 3,1 tuntia.

*Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat:* Lääkkeen farmakokineetiikka oli samankaltainen sekä lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavien (kreatiniinipuhdistuma yli 40 ml/min) että terveiden vapaaehtoisten elimistössä. Keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien elimistössä puoliintumisaika oli pidentynyt kolminkertaiseksi ja puhdistuma oli vähentynyt 70 % terveisiin vapaaehtoiisiin verrattuna.

Hemodialyysihoitoa saaville potilaille (kreatiniinipuhdistuma alle 7 ml/min) kerta-annoksena suun kautta annetun 10 mg:n setiritsiiniannoksen puoliintumisaika oli kolminkertaistunut ja puhdistuma oli vähentynyt 70 % terveisiin vapaaehtoiisiin verrattuna. Setiritsiini poistuu elimistöstä heikosti hemodialyysin avulla. Keskivaikeaa tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien annostusta on muutettava (ks. kohta 4.2).

*Maksan vajaatoimintaa sairastavat:* Kroonista maksasairautta (hepatosellulaarinen, kolestaattinen ja biliaarinen kirroosi) sairastaville annetun 10 mg:n tai 20 mg:n setiritsiiniannoksen puoliintumisaika suureni 50 % ja puhdistuma heikkeni 40 % terveisiin vapaaehtoiisiin verrattuna. Annosmuutos on tarpeen vain, jos maksan vajaatoimintaa sairastavalla potilaalla on samanaikaisesti myös munuaisten vajaatoimintaa.

## 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä reproduktiotoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Beetadeksi (E459)  
Povidoni K-25  
Natriumsyklamaatti (E952)  
Selluloosajauhe (E460)  
Mononatriumsitraatti (E331)  
Mikrokiteinen selluloosa (E460)  
Magnesiumstearaatti (E470B)  
Synteettinen omena-aromi.

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kestoaika**

3 vuotta

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

Alumiiniläpipainopakkaukset: 7, 10, 14, 20, 21, 28, 30, 100 imeskelytablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Ei erityisvaatimuksia.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Oy Verman Ab  
Kauppakaari 2  
04201 Kerava

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

24312

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

4.4.2008/27.2.2013



## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

3.6.2016