

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Cetirizin Sandoz 10 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10 mg setiritsiinidihydrokloridia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 77,71 mg laktoosia (laktoosimonohydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Valkoinen, soikea, toisella puolella jakouurre.

Tabletin voi jakaa kahteen yhtä suureen annokseen.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Cetirizin Sandoz on tarkoitettu aikuisille ja vähintään 6-vuotiaille lapsille:

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

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset ja yli 12-vuotiaat nuoret

10 mg (1 tabletti) kerran vuorokaudessa.

Pediatriset potilaat

Tablettivalmistetta ei pidä käyttää alle 6-vuotiaille lapsille, koska tämä lääkemuo to ei mahdollista tarvittavia annosmuutoksia.

6–12-vuotiaat lapset

5 mg (½ tablettia) kahdesti vuorokaudessa.

Iäkkäät potilaat

Ei ole näyttöä siitä, että annosta olisi tarpeen pienentää terveille iäkkäille potilaille jos munuaistoiminta on normaali.

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavista ei ole tietoja teho-/turvallisuussuhteen dokumentoimiseksi. Setiritsiini eliminoituu lähinnä munuaisten kautta (ks. kohta 5.2), joten antoväliä on muutettava

yksilöllisesti munuaistoiminnan mukaisesti, jos potilaalle ei ole muita hoitovaihtoehtoja. Katso ohjeet seuraavasta taulukosta ja muuta annosta sen mukaisesti. Jotta annokset voidaan määrittellä taulukon avulla, potilaan kreatiniinipuhdistuma (ml/min) on arvioitava. Kreatiniinipuhdistuma (ml/min) voidaan arvioida seerumin kreatiniiniarvon (mg/dl) perusteella seuraavan laskukaavan avulla:

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

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavien aikuisten annoksen muuttaminen

Ryhmä	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 lapsella on munuaisten vajaatoiminta, annosta on muutettava yksilöllisesti potilaan munuaispuhdistuman, iän ja painon perusteella.

Maksan vajaatoiminta

Annosmuutokset eivät ole tarpeen, jos potilaalla on pelkästään maksan vajaatoiminta. Jos potilaalla on sekä munuaisten että maksan vajaatoiminta, annoksen muuttamista suositellaan (ks. edellä kohta Munuaisten vajaatoiminta)

Antotapa

Tabletit niellään kokonaisina nesteen (lasillinen) kera.

4.3 Vasta-aiheet

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

Vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma alle 10 ml/min).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Kun setirisiiä on käytetty hoitoannoksina, alkoholin (veren alkoholipitoisuus 0,5 g/l) käytön yhteydessä ei ole osoitettu kliinisesti merkitseviä yhteisvaikutuksia. Alkoholin samanaikaisessa käytössä on kuitenkin noudatettava varovaisuutta.

Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa potilaita, joilla on virtsaummelle altistavia tekijöitä (esim. selkäydinvamma, prostatahyperplasia), koska setirisiiä saattaa lisätä virtsaummen riskiä.

Epilepsia- ja kouristusriskipotilaiden hoidossa on noudatettava varovaisuutta.

Antihistamiinien käyttö estää vasteen ihoon tehtäville allergeitesteille, joten ennen niiden tekemistä on oltava lääkkeetön jakso (3 vuorokautta) lääkkeen poistumiseksi elimistöstä.

Kutinaa ja/tai nokkosihottumaa saattaa ilmetä, kun setirisiiähoito lopetetaan, vaikka näitä oireita ei olisikaan ollut ennen hoidon aloittamista. Joissakin tapauksissa oireet saattavat olla voimakkaita ja vaatia hoidon aloittamisen uudelleen. Oireiden pitäisi tällöin hävitä.

Pediatriset potilaat

Kalvopäällysteisiä tabletteja ei suositella alle 6-vuotiaiden lasten hoitoon, koska tämän lääkemuodon käytön yhteydessä asianmukaiset annosmuutokset eivät ole mahdollisia. Tämänikäisille suositellaan lapsille tarkoitettua setiritsiinivalmistetta.

Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää 77,7 mg laktoosia per tabletti. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Setiritsiinin farmakokineettisten, farmakodynaamisten ja siedettävyyteen liittyvien ominaisuuksien perusteella tämän antihistamiinin käytön yhteydessä ei odoteta esiintyvän yhteisvaikutuksia. Lääkeaineiden yhteisvaikutustutkimuksissa ei raportoitu farmakodynaamisia eikä merkitseviä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia, etenkin pseudofedriinin eikä teofylliinin (400 mg/vrk) kanssa.

Ruokailu ei heikennä setiritsiinin imeytymistä, vaikka imeytymisnopeus hidastuu.

Alkoholin ja muiden keskushermoston toimintaa vaimentavien aineiden samanaikainen käyttö voi entisestään heikentää herkkien potilaiden tarkkaavaisuutta ja suorituskykyä, vaikka setiritsiini ei voimistakaan alkoholin vaikutusta (veren alkoholipitoisuus 0,5 g/l).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Prospektiivisesti kerätyt tiedot raskauksien lopputuloksesta eivät viittaa siihen, että setiritsiini aiheuttaisi äitiin tai sikiöön/alkioon kohdistuvaa toksisuutta esiintyvyyden taustatasoa enemmän. Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria eikä epäsuoria vaikutuksia tiineyteen, alkio- tai sikiökauden kehitykseen, synnytykseen tai syntymänjälkeiseen kehitykseen. Varovaisuutta on syytä noudattaa annettaessa lääkettä raskaana oleville naisille.

Imetys

Setiritsiini erittyy äidinmaitoon pitoisuuksina, jotka vastaavat 25–90 % plasmasta mitatuista pitoisuuksista riippuen siitä, kuinka pitkän aikaa lääkkeenoton jälkeen verinäyte on otettu. Siksi on oltava pidättyväinen setiritsiinin käytössä imettäville naisille.

Hedelmällisyys

Ihmisen hedelmällisyyteen kohdistuvista vaikutuksista on rajoitetusti tietoa, mutta turvallisuuteen liittyviä ongelmia ei ole havaittu.

Eläimiä koskevat tiedot eivät ole tuoneet esiin turvallisuutta koskevia huolenaiheita ihmisen lisääntymisen kannalta.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Ajokyvyn, unilatenssin ja kokoonpanolinjalla tehdyn työsuorituksen objektiiviset mittaukset eivät osoittaneet 10 mg suositusannoksella olevan kliinisesti merkittäviä vaikutuksia.

Jos potilaalla kuitenkin ilmenee uneliaisuutta, hänen on pidättäydyttävä auton ajamisesta, mahdollisesti vaaraa aiheuttavista toimista ja koneiden käytöstä. Suositusannosta ei saa ylittää, ja potilaan vaste lääkehoitoon on huomioitava.

4.8 Haittavaikutukset

Kliiniset tutkimukset

Yhteenvedo

Kliiniset tutkimukset ovat osoittaneet, että setiritsiini aiheuttaa suositusannoksina käytettäessä vähäisiä keskushermostoon kohdistuvia haittavaikutuksia, kuten uneliaisuutta, uupumusta, heitehuimausta ja päänsärkyä. Muutamissa tapauksissa on ilmoitettu paradoksista keskushermoston stimulaatiota.

Vaikka setiritsiini on selektiivinen perifeeristen H₁-reseptorien salpaaja eikä sillä ole juuri lainkaan antikolinergisiä vaikutuksia, yksittäistapauksina on raportoitu virtsaamisvaikeuksia, silmän mukautumiskyvyn häiriöitä ja suun kuivuutta.

Maksatoiminnan poikkeavuuksia, joihin on liittynyt maksaentsyymi- ja bilirubiiniarvojen suurenemista, on raportoitu. Vaikutukset häviävät useimmiten setiritsiinihydrokloridihoidon lopettamisen jälkeen.

Haittavaikutusten luettelo

Kaksoissokkoutetuissa kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa verrattiin setiritsiiniä (10 mg/vrk) lumelääkkeeseen tai muihin antihistamiineihin sellaisina suositusannoksina, joista on runsaasti turvallisuustietoja saatavissa, ja yli 3 200 potilasta altistettiin setiritsiinille.

Näiden yhdistettyjen tietojen perusteella lumekontrolloiduissa tutkimuksissa 10 mg:n setiritsiiniannoksia saaneilla potilailla raportoitiin esiintyneen seuraavia haittavaikutuksia 1,0 %:lla potilaista tai yleisemmin:

Haittatapahtuma (WHO-ART)	Setiritsiini 10 mg (n = 3 260)	Lumelääke (n = 3 061)
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>		
Uupumus	1,63 %	0,95 %
<i>Hermosto</i>		
Heitehuimaus	1,10 %	0,98 %
Päänsärky	7,42 %	8,07 %
<i>Ruoansulatuselimistö</i>		
Vatsakipu	0,98 %	1,08 %
Suun kuivuus	2,09 %	0,82 %
Pahoinvointi	1,07 %	1,14 %
<i>Psyykkiset häiriöt</i>		
Uneliaisuus	9,63 %	5,00 %
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>		
Nielutulehdus	1,29 %	1,34 %

Vaikka uneliaisuus oli tilastollisesti yleisempää kuin lumelääkkeen yhteydessä, se oli useimmiten lievää tai keskivaiketta. Toisten tutkimusten perusteella objektiivisiksi osoitetut testit osoittivat, etteivät suositeltavat vuorokausiannokset vaikuttaneet nuorten terveiden koehenkilöiden tavanomaisiin päivittäisiin toimiin.

Pediatriiset potilaat

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

Haittavaikutus (WHO-ART)	Setiritsiini (n = 1 656)	Lumelääke (n = 1 294)
<i>Ruoansulatuselimistö</i>		
Ripuli	1,0 %	0,6 %
<i>Psyykkiset häiriöt</i>		
Uneliaisuus	1,8 %	1,4 %
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>		
Nuha	1,4 %	1,1 %
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>		
Uupumus	1,0 %	0,3 %

Myyntiintulon jälkeiset havainnot

Kliinisissä tutkimuksissa raportoitujen ja edellä lueteltujen haittavaikutusten lisäksi on valmisteen myyntiintulon jälkeen raportoitu seuraavia haittavaikutuksia.

Haittavaikutukset on luokiteltu MedDRA-terminologian mukaan ja arvioitu esiintyvyyksiheys perustuu valmisteen markkinoilletulon jälkeiseen käyttökokemukseen.

Yleisyys on määritelty 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: kiihtyneisyys

Harvinainen: aggressiivisuus, sekavuus, masentuneisuus, aistiharhat, unettomuus

Hyvin harvinainen: nykimishäiriö

Tuntematon: itsetuhoajatukset, painajaisunet

Hermosto

Melko harvinainen: parestesiat

Harvinainen: kouristuskohtaukset

Hyvin harvinainen: makuaistin häiriöt, pyörtyminen, vapina, dystonia, liikehäiriöt

Tuntematon: muistinmenetys, muistin heikkeneminen

Silmät

Hyvin harvinainen: silmän mukautumiskyvyn häiriöt, näön hämärtyminen, silmien kiertoliike

Kuulo ja tasapainoelin

Tuntematon: huimaus

Sydän

Harvinainen: takykardia

Ruoansulatuselimistö

Melko harvinainen: ripuli

Maksa ja sappi

Harvinainen: maksatoiminnan poikkeavuudet (transaminaasi-, AFOS-, GGT- ja bilirubiiniarvojen suureneminen)

Tuntematon: hepatiitti

Iho ja ihonalainen kudος

Melko harvinainen: kutina, ihottuma

Harvinainen: nokkosihottuma

Hyvin harvinainen: angioneuroottinen edeema, lääkeihottuma

Tuntematon: akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi

Luusto, lihakset ja sidekudos

Tuntematon: nivelkipu

Munuaiset ja virtsatiet

Hyvin harvinainen: dysuria, enureesi

Tunteeton: virtsaumpi

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Melko harvinainen: voimattomuus, huonovointisuus

Harvinainen: turvotus

Tutkimukset

Harvinainen: painonnousu

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Setiritsiinihoidon lopettamisen jälkeen on ilmoitettu voimakasta kutinaa ja/tai nokkosihottumaa.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oireet

Setiritsiiniyliannostuksen jälkeen havaitut oireet ovat liittyneet lähinnä keskushermostovaikutuksiin tai antikolinergisiin vaikutuksiin viittaaviin oireisiin.

Suosittelavaan vuorokausiannokseen nähden vähintään viisinkertaisen annoksen ottamisen jälkeen raportoituja haittavaikutuksia ovat: sekavuus, ripuli, heitehuimaus, uupumus, päänsärky, huonovointisuus, mustuaisten laajeneminen, kutina, levottomuus, sedaatio, uneliaisuus, tokkuraisuus, takykardia, vapina ja virtsaumpi.

Hoito

Setiritsiinille ei ole spesifistä vastalääkettä.

Yliannostuksen yhteydessä suositellaan oireenmukaista tai elintoimintoja tukevaa hoitoa. Mahahuuhtelua voidaan harkita, jos lääkkeen nielemisestä on kulunut vasta vähän aikaa.

Setiritsiini ei poistu tehokkaasti dialyysin avulla.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: systeemiset antihistamiinit, piperatsiinijohdokset
ATC-koodi: R06A E07

Vaikutusmekanismi

Setiritsiini on hydroksitsiinin metaboliitti ihmisen elimistössä. Se on voimakas ja selektiivinen perifeeristen H₁-reseptorien salpaaja. Tutkimukset lääkeaineen sitoutumisesta reseptoreihin *in vitro* eivät osoittaneet mitattavissa olevaa affiniteettia muihin kuin H₁-reseptoreihin.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Setiritsiinillä on osoitettu olevan sen H₁-antagonistisen vaikutuksen lisäksi allergiaa lievittäviä vaikutuksia: kerran tai kahdesti vuorokaudessa annettuina 10 mg:n annoksina se estää eosinofiilien loppuvaiheen aktivoitumista atooppisten koehenkilöiden ihossa ja silmän sidekalvossa, kun heidät altistettiin allergeenille.

Kliininen teho ja turvallisuus

Terveille koehenkilöille tehdyt tutkimukset osoittavat, että 5 mg:n ja 10 mg:n annoksina setiritsiini estää huomattavasti paukamien muodostumista ja ihon punoitusreaktioita, jotka aiheutuvat ihon hyvin suuresta histamiinipitoisuudesta, mutta suhdetta tehoon ei ole osoitettu.

Kuusi viikkoa kestäneessä lumekontrolloidussa 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.

Lumekontrolloidussa tutkimuksessa seitsemän vuorokauden ajan annetut suuret setiritsiiniannokset (60 mg/vrk) eivät aiheuttaneet tilastollisesti merkitsevää QT-ajan pidentymistä.

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

Pediatriset potilaat

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.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Vakaan tilan huippupitoisuus plasmassa on noin 300 ng/ml ja se saavutetaan $1,0 \pm 0,5$ tunnin kuluessa.

Farmakokineettisten muuttujien, kuten plasman huippupitoisuuden (C_{max}) ja AUC-arvon, jakautuminen oli koehenkilöissä yksihuippuista.

Ruokailu ei heikennä setiritsiinin imeytymistä, vaikka imeytymisnopeus hidastuu. Liuksena, kapselina ja tableteina annetun setiritsiinin biologinen hyötyosuus on samaa luokkaa.

Jakautuminen

Näennäinen jakautumistilavuus on 0,50 l/kg. Setiritsiinistä $93 \pm 0,3$ % sitoutuu plasman proteiineihin.

Setiritsiini ei muuta varfariinin sitoutumista proteiineihin.

Biotransformaatio

Setiritsiini ei käy läpi laajaa ensikierron metaboliaa.

Eliminaatio

Terminaalinen puoliintumisaika on noin 10 tuntia, eikä setiritsiinin havaita kertyvän elimistöön, kun sitä annetaan 10 mg/vrk kymmenen päivän ajan. Noin kaksi kolmasosaa annoksesta erittyy muuttumattomana virtsaan.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Setiritsiinin kinetiikka on lineaarinen 5–60 mg:n annoksilla.

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat

Kun 16 iäkkäälle potilaalle annettiin suun kautta 10 mg:n kerta-annos, puoliintumisaika oli noin 50 % pitempi ja puhdistuma 40 % pienempi verrattuna muihin koehenkilöihin. Näiden iäkkäiden koehenkilöiden setiritsiinipuhdistuman heikkeneminen näytti olevan yhteydessä munuaistoiminnan heikkenemiseen.

Pediatriset potilaat

Setiritsiinin puoliintumisaika oli 6–12-vuotiaiden lasten elimistössä noin 6 tuntia ja 2–6-vuotiaiden elimistössä 5 tuntia. Imeväisten ja pikkulasten (iältään 6 kuukaudesta 2 vuoteen) elimistössä se oli 3,1 tuntia.

Munuaisten vajaatoiminta

Lääkkeen farmakokinetiikka oli samankaltainen sekä lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavien (kreatiniinipuhdistuma yli 40 ml/min) että terveiden koehenkilöiden elimistössä. Keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien elimistössä puoliintumisaika oli kolminkertainen ja puhdistuma oli vähentynyt 70 % hitaampi terveisiin koehenkilöihin verrattuna.

Hemodialyysihoitoa saavien (kreatiniinipuhdistuma alle 7 ml/min) elimistössä kerta-annoksena suun kautta annetun 10 mg:n setiritsiiniannoksen puoliintumisaika oli kolminkertainen ja puhdistuma oli 70 % hitaampi terveisiin koehenkilöihin verrattuna.

Setiritsiini poistuu elimistöstä heikosti hemodialyysin avulla. Keskivaikeaa tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien annosta on muutettava (ks. kohta 4.2).

Maksan vajaatoiminta

Kroonista maksasairautta (hepatosellulaarinen, kolestaattinen ja biliarinen kirroosi) sairastaville annetun 10 mg:n tai 20 mg:n setiritsiiniannoksen puoliintumisaika piteni ja oli 50 % pitempi ja puhdistuma 40 % hitaampi terveisiin koehenkilöihin verrattuna.

Annoksen muuttaminen on tarpeen vain, jos maksan vajaatoimintaa sairastavalla potilaalla on samanaikaisesti myös munuaisten vajaatoiminta.

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

Tabletin ydin

mikrokiteinen selluloosa
laktoosimonohydraatti
magnesiumstearaatti
piidioksidi, vedetön, kolloidinen

Tabletin päällys

hypromelloosi
laktoosimonohydraatti
makrogoli 4000
titaanidioksidi (E 171)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot

PVC-läpipainopakkaus, jonka kantena alumiinifolio: 7, 10, 14, 20, 21, 28, 30, 50, 60, 98, 100 ja 120 sekä 50 (50x1) kerta-annospakkaus.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 Kööpenhamina S
Tanska

8. MYYNTILUVAN NUMERO

15863

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 13.08.2001
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 09.03.2009

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

19.09.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETSNAMN

Cetirizin Sandoz 10 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En filmdragerad tablett innehåller 10 mg cetirizindihydroklorid.

Hjälpämne med känd effekt:

En filmdragerad tablett innehåller 77,71 mg laktos (som laktosmonohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerade tabletter.

Vit, avlång, skårad på en sida.

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Cetirizin Sandoz är indicerat för vuxna och barn från 6 år:

- för lindring av nasala symtom och ögonsymtom på säsongsbunden och perenn allergisk rinit.
- för lindring av symtom på kronisk idiopatisk urtikaria.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna och ungdomar över 12 år

10 mg (1 tablett) 1 gång dagligen.

Pediatrisk population

Tablettformuleringen ska inte användas till barn under sex år eftersom nödvändiga dosjusteringar inte är möjliga.

Barn 6 till 12 år

5 mg två gånger dagligen (en halv tablett två gånger dagligen).

Äldre

Data indikerar inte att minskning av dosen är nödvändig för äldre med normal njurfunktion.

Nedsatt njurfunktion

Det finns inga data för att dokumentera effekt/säkerhets-förhållandet hos patienter med nedsatt njurfunktion. Eftersom cetirizin huvudsakligen utsöndras via njurarna (se avsnitt 5.2), ska doseringsintervallen justeras individuellt med hänsyn till njurfunktion i de fall där ingen alternativ behandling kan ges. Justera dosen i enlighet med tabellen nedan. För att använda doseringstabellen

behövs en beräkning av patientens kreatininclearance (CL_{cr}) i ml/min. CL_{cr} (ml/min) kan beräknas från serumkreatinin (mg/dl) med hjälp av följande formel:

$$CL_{cr} = \frac{[140 - \text{ålder (år)}] \times \text{vikt (kg)}}{72 \times \text{serumkreatinin (mg/dl)}} \quad (\times 0,85 \text{ för kvinnor})$$

Dosjustering för vuxna patienter med nedsatt njurfunktion:

Grupp	Kreatininclearance (ml/min)	Dos och frekvens
Normal	≥80	10 mg en gång dagligen
Lätt	50-79	10 mg en gång dagligen
Måttligt	30-49	5 mg en gång dagligen
Allvarligt	<30	5 mg varannan dag
Njursjukdom i slutstadiet – Patienter som genomgår dialys	<10	Kontraindicerat

För barn med nedsatt njurfunktion justeras dosen individuellt med hänsyn till patientens renala clearance, ålder och kroppsvikt.

Nedsatt leverfunktion

Dosjustering behövs inte för patienter med enbart nedsatt leverfunktion. Patienter med nedsättning av både lever- och njurfunktion rekommenderas dosjustering (se ovan; Nedsatt njurfunktion).

Administreringsätt

Tabletterna ska sväljas med ett glas vätska.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen, hydroxizin, något piperazinderivat eller något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Patienter med allvarligt nedsatt njurfunktion med kreatininclearance mindre än 10 ml/min.

4.4 Varningar och försiktighet

Vid terapeutiska doser har inga kliniskt signifikanta interaktioner visats med alkohol (blodalkoholnivå 0,5 g/l). Försiktighet rekommenderas ändå vid samtidigt intag av alkohol.

Försiktighet ska iakttas hos patienter med faktorer som predisponerar för urinretention (t.ex. ryggmärgslesion, prostatahyperplasi) eftersom cetirizin kan öka risken för urinretention.

Försiktighet rekommenderas hos patienter med epilepsi och risk för konvulsioner.

Resultatet för allergitest på hud kan påverkas av antihistaminer och ett behandlingsuppehåll på 3 dagar krävs innan testet utförs.

Pruritus och/eller urtikaria kan uppstå när cetirizinbehandling avslutas, även om dessa symtom inte var närvarande före behandlingsstart. I vissa fall kan symtomen vara intensiva och kräva att behandlingen återstartas. Symtomen bör försvinna när behandlingen återstartas.

Pediatrik population

De filmdragerade tabletterna rekommenderas inte till barn under 6 år eftersom denna formulering inte är anpassad för nödvändig dosjustering. En barnanpassad formulering av cetirizin rekommenderas.

Hjälpämne

Detta läkemedel innehåller 77,7 mg laktos per tablett. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

På grund av cetirizins profil beträffande farmakokinetik, farmakodynamik och tolerans förväntas inga interaktioner med detta antihistamin. Varken farmakodynamiska eller signifikanta farmakokinetiska interaktioner har rapporterats i läkemedelsinteraktionsstudier, i synnerhet inte med pseudoefedrin eller teofyllin (400 mg/dag).

Graden av absorption av cetirizin minskas inte av mat även om absorptions hastigheten minskas.

Hos känsliga patienter kan ett samtidigt alkoholintag eller intag av andra CNS-dämpande medel orsaka ytterligare nedsättning av uppmärksamhet och prestationsförmåga, trots att cetirizin inte potentierar effekten av alkohol (0,5 g/l i blodet).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Insamlade data från gravida som använt cetirizin tyder inte på ökad risk för toxicitet för modern eller embryo-/fosterutvecklingen. Djurstudier tyder inte på direkt eller indirekt skadlig verkan på graviditet, embryo/fosterutveckling, förlossning eller postnatal utveckling. Försiktighet ska iaktas vid förskrivning till gravida kvinnor.

Amning

Cetirizin utsöndras i bröstmjolk vid koncentrationer motsvarande 25-90 % av de som uppmätts i plasma, beroende på intervallet mellan provtagning och läkemedelstillförelse. Försiktighet ska därför iaktas vid förskrivning av cetirizin till ammande kvinnor.

Fertilitet

Begränsade data för påverkan på fertilitet hos människa finns tillgängliga, men inga problem med säkerheten har identifierats.

Djurexperimentella data visar inte på säkerhetsproblem vid mänsklig reproduktion.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Objektiva mätningar av körförmåga, sömnlätens och monteringsprestation har inte visat några kliniskt relevanta effekter vid rekommenderad dos på 10 mg.

Patienter som känner sig sömniga bör undvika att köra bil, delta i potentiellt farliga aktiviteter eller använda maskiner. De bör inte överskrida rekommenderad dos och bör beakta sin respons på läkemedlet.

4.8 Biverkningar

Kliniska studier

Översikt

Kliniska studier har visat att cetirizin vid rekommenderad dos har mindre biverkningar på CNS, inklusive dåsighet, trötthet, yrsel och huvudvärk. I vissa fall har paradoxal CNS-stimulering rapporterats.

Även om cetirizin är en selektiv antagonist till perifera H₁-receptorer och är relativt fritt från antikolinerg aktivitet, har enstaka fall av urinerings svårigheter, ackommodationsstörningar i ögonen och muntorrhet rapporterats.

Fall av nedsatt leverfunktion med förhöjda leverenzymmer åtföljt av förhöjt bilirubin har rapporterats. Detta upphör oftast vid avbrytande av behandlingen med cetirizindihydroklorid.

Lista över biverkningar

Dubbelblinda kontrollerade kliniska studier som jämfört cetirizin med placebo eller andra antihistaminer i rekommenderad dos (10 mg dagligen för cetirizin), för vilka kvantifierade säkerhetsdata finns tillgängliga, inkluderade mer än 3 200 personer som exponerats för cetirizin.

Från dessa poolade data rapporterades följande biverkningar för cetirizin 10 mg i de placebokontrollerade studierna med frekvenser på 1,0 % eller mer:

Biverkning (WHO-ART)	Cetirizin 10 mg (n = 3 260)	Placebo (n = 3 061)
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i> Trötthet	1,63 %	0,95 %
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i> Yrsel Huvudvärk	1,10 % 7,42 %	0,98 % 8,07 %
<i>Magtarmkanalen</i> Buksmärta Muntorrhet Illamående	0,98 % 2,09 % 1,07 %	1,08 % 0,82 % 1,14 %
<i>Psykiska störningar</i> Sömnighet	9,63 %	5,00 %
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i> Faryngit	1,29 %	1,34 %

Sömnighet, som visserligen förekom statistiskt sett oftare i cetirizingruppen än i placebogrupper, var mild till måttlig i de flesta fallen. Objektiva tester i andra studier har visat att normala dagliga aktiviteter inte påverkas av den rekommenderade dagliga dosen hos friska, unga frivilliga.

Pediatrisk population

Biverkningar med frekvenser på 1 % eller mer hos barn i åldern 6 månader till 12 år som ingått i placebokontrollerade kliniska studier är:

Biverkning (WHO-ART)	Cetirizin 10 mg (n = 1 656)	Placebo (n = 1 294)
<i>Magtarmkanalen</i> Diarré	1,0 %	0,6 %
<i>Psykiska störningar</i> Sömnighet	1,8 %	1,4 %
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i> Rinit	1,4 %	1,1 %
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i> Trötthet	1,0 %	0,3 %

Erfarenhet efter att läkemedlet kommit ut på marknaden

Utöver de biverkningar som rapporterats i kliniska studier och som angetts ovan har följande biverkningar rapporterats efter att läkemedlet kommit ut på marknaden.

Biverkningar är listade enligt MedDRA organklasssystem och efter estimerad frekvens baserat på erfarenhet sedan preparatet godkänts för försäljning.

Frekvensen definieras enligt följande: *Mycket vanliga* ($\geq 1/10$); *vanliga* ($\geq 1/100$, $< 1/10$); *mindre vanliga* ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); *sällsynta* ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); *mycket sällsynta* ($< 1/10\,000$); *ingen känd frekvens* (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Blodet och lymfsystemet

Mycket sällsynta: Trombocytopeni

Immunsystemet

Sällsynta: Överkänslighet

Mycket sällsynta: Anafylaktisk chock

Metabolism och nutrition

Ingen känd frekvens: Ökad aptit

Psykiska störningar

Mindre vanliga: Agitation

Sällsynta: Aggression, konfusion, depression, hallucinationer, insomni

Mycket sällsynta: Tics

Ingen känd frekvens: Själv mordstankar, mardröm

Centrala och perifera nervsystemet

Mindre vanliga: Parestesi

Sällsynta: Konvulsioner

Mycket sällsynta: Dysgeusi, synkope, tremor, dystoni, dyskinesi

Ingen känd frekvens: amnesi, nedsatt minnesförmåga

Ögon

Mycket sällsynta: Ackommodationsstörningar, dimsyn, okulogyr kris

Öron och balansorgan

Ingen känd frekvens: Yrsel

Hjärtat

Sällsynta: Takykardi

Magtarmkanalen

Mindre vanliga: Diarré

Lever och gallvägar

Sällsynta: Avvikande leverfunktion (ökade transaminaser, alkaliskt fosfatase, γ -GT och bilirubin)

Ingen känd frekvens: Hepatit

Hud och subkutan vävnad

Mindre vanliga: Klåda, utslag

Sällsynta: Urtikaria

Mycket sällsynta: Angioneurotiskt ödem, fixt läkemedelsutslag

Ingen känd frekvens: Akut generaliserad exantematös pustulos

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Ingen känd frekvens: Artralgi

Njurar och urinvägar

Mycket sällsynta: Dysuri, enures

Ingen känd frekvens: Urinretention

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Mindre vanliga: Asteni, sjukdomskänsla

Sällsynta: Ödem

Undersökningar

Sällsynta: Viktökning

Beskrivning av utvalda biverkningar

Pruritus (intensiv klåda) och/eller urtikaria har rapporterats efter cetirizinbehandling avslutats.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symtom

Symtom som observerats efter en överdos av cetirizin är huvudsakligen kopplade till CNS-effekter eller till effekter som tyder på en antikolinerg effekt.

Biverkningar som observerats efter intag av minst fem gånger rekommenderad dos är konfusion, diarré, yrsel, trötthet, huvudvärk, sjukdomskänsla, mydriasis, klåda, rastlöshet, dåsighet, sömnhet, stupor, takykardi, tremor och urinretention.

Behandling

Det finns inget känt motgift mot cetirizin.

Vid överdos rekommenderas symptomatisk och understödjande behandling. Ventrikeltömning bör övervägas om intaget skett nyligen.

Cetirizin elimineras inte effektivt vid dialys.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antihistaminer för systemiskt bruk, piperazinderivat

ATC-kod: R06A E07

Verkningsmekanism

Cetirizin, en human metabolit av hydroxizin, är en potent och selektiv antagonist till perifera H₁-receptorer. Receptorbindningsstudier *in vitro* har inte visat någon mätbar affinitet till annat än H₁-receptorer.

Farmakodynamiska effekter

Förutom anti-H₁-effekt har cetirizin visat anti-allergisk aktivitet; vid en dos på 10 mg en eller två gånger dagligen hämmas senfasrekryteringen av eosinofiler i huden och i ögats bindhinnan hos atopiska personer utsatta för allergenstimulering.

Klinisk effekt och säkerhet

Studier med friska frivilliga visar att cetirizin vid doser på 5 och 10 mg kraftigt hämmar hudrodnad med kvaddelbildning inducerad av mycket höga histaminkoncentrationer i huden men sambandet med effekt är inte säkerställt.

I en sex-veckors placebokontrollerad studie med 186 patienter med allergisk rinit och samtidig mild till måttlig astma, förbättrade cetirizin 10 mg en gång dagligen rinitssymtomen utan förändring av lungfunktionen. Denna studie stödjer säkerheten av administrering av cetirizin till patienter med mild till måttlig astma.

I en placebokontrollerad studie orsakade cetirizin som gavs i en hög daglig dos på 60 mg i sju dagar ingen statistiskt signifikant ökning av QT-intervallet.

Vid rekommenderad dosering har det visats att cetirizin förbättrar livskvaliten för patienter med perenn och säsongsbunden allergisk rinit.

Pediatrik population

I en 35-dagarsstudie på barn i åldern 5–12 år hittades ingen tolerans för cetirizins antihistamineffekt (dämpning av hudrodnad med kvaddelbildning). När behandling med cetirizin avslutas efter upprepad dosering, återfår huden sin normala histaminreaktivitet inom 3 dagar.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Maximal plasmakoncentration vid steady-state är ca 300 ng/ml och uppnås inom $1,0 \pm 0,5$ h.

Distributionen av farmakokinetikparametrar som maximal plasmakoncentration (C_{max}) och AUC är unimodal hos frivilliga.

Absorptionen av cetirizin minskar inte med mat även om absorptionshastigheten minskar. Biotillgängligheten är liknande vid administrering av cetirizin som lösningar, kapslar eller tabletter.

Distribution

Den skenbara distributionsvolymen är 0,50 l/kg. Plasmaproteinbindningen av cetirizin är $93 \pm 0,3\%$.

Cetirizin ändrar inte proteinbindningen av warfarin.

Metabolism

Cetirizin genomgår ingen större first-pass-metabolisering.

Eliminering

Den terminala halveringstiden är ungefär 10 timmar och ingen ackumulering har observerats för cetirizin efter 10 mg dagligen i 10 dagar. Omkring två tredjedelar av dosen utsöndras oförändrad i urin.

Linjäritet/icke-linjäritet

Cetirizin visar linjär kinetik i intervallet 5-60 mg.

Särskilda patientgrupper

Äldre

Efter en enda oral dos på 10 mg ökade halveringstiden med 50 % och clearance minskade med 40 % hos 16 äldre frivilliga jämfört med yngre. Minskningen i cetirizinclearance hos dessa äldre försökspersoner verkade ha samband med nedsatt njurfunktion.

Pediatrik population

Halveringstiden för cetirizin var omkring 6 timmar hos barn i åldern 6-12 år och 5 timmar hos barn i åldern 2-6 år. Hos barn i åldern 6-24 månader är den reducerad till 3,1 timmar.

Nedsatt njurfunktion

Farmakokinetiken för läkemedlet var liknande hos patienter med lätt nedsättning (kreatininclearance >40 ml/min) och friska frivilliga. Patienter med måttligt nedsatt njurfunktion hade en trefaldig ökning av halveringstiden och 70 % minskning av clearance jämfört med friska personer.

Patienter som genomgår hemodialys (kreatininclearance <7 ml/min) som gavs en enstaka oral dos på 10 mg cetirizin hade en trefaldig ökning av halveringstiden och 70 % minskning av clearance jämfört med friska personer.

Cetirizin eliminerades dåligt vid hemodialys. Dosjustering är nödvändig hos patienter med måttligt eller allvarligt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2).

Nedsatt leverfunktion

Patienter med kronisk leversjukdom (hepatocellulär, kolestatisk och gallcirros) som gavs 10 eller 20 mg cetirizin som en engångsdos hade 50 % ökad halveringstid och 40 % minskning i clearance jämfört med friska personer.

Dosjustering är endast nödvändigt hos patienter med nedsatt leverfunktion om nedsatt njurfunktion förekommer samtidigt.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet och reproduktionseffekter visade inte några särskilda risker för människa.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

cellulosa, mikrokristallin
laktosmonohydrat
magnesiumstearat
kiseldioxid, kolloidal, vattenfri

Filmdragering

hypromellos
laktosmonohydrat
makrogol 4000
titandioxid (E 171)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC-bliester med aluminiumförsegling: 7, 10, 14, 20, 21, 28, 30, 50, 60, 98, 100, 120 samt 50 (50x1) endos.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 Köpenhamn S
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

15863

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 13.08.2001

Datum för den senaste förnyelsen: 09.03.2009

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

19.09.2023