

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Cetimax 10 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10 mg setiritsiinidihydrokloridia.
Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti.

Valkoinen, pyöreä, kupera tabletti, jossa on jakouurre yhdellä puolella ja merkintä ”5”. Halkaisija on 7 mm.
Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

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

Annostus

Aikuiset

10 mg kerran vuorokaudessa (1 tabletti).

Iäkkäät potilaat

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

Keskivaikeaa tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavat

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavista ei ole tietoja teho-/turvallisuussuhteen dokumentoimiseksi. Koska setiritsiini eliminoituu lähinnä munuaisten kautta (ks. kohta 5.2), antoväliä on muutettava yksilöllisesti munuaisten toiminnan mukaisesti, jos potilaalle ei ole muita hoitovaihtoehtoja. Katso annostusohjeet seuraavasta taulukosta ja muuta annosta sen mukaisesti. Jotta annostus voidaan määrittellä 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:

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

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 tai dialyysihoitoa saavat potilaat	≤ 10	Vasta-aiheinen

Maksan vajaatoimintaa sairastavat

Jos potilaalla on pelkästään maksan vajaatoiminta, annostusta ei tarvitse muuttaa. Potilaille, joilla on maksan- ja munuaisten vajaatoiminta, suositellaan annostuksen muuttamista (Katso Keskivaikeaa tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavat yläpuolella).

Pediatriset potilaat

Tablettimuotoa ei tulisi käyttää alle 6-vuotiaille lapsille, koska se ei salli tarvittavia annosmuutoksia.

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

Yli 12-vuotiaat nuoret: 10 mg kerran päivässä (1 tabletti).

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

Antotapa

Tabletin nielemisen yhteydessä on juotava lasillinen nestettä.

4.3 Vasta-aiheet

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

Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavan 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.

Varovaisuutta on noudatettava niiden potilaiden kohdalla, joilla on virtsaumpeen altistavia tekijöitä (esimerkiksi selkäydinvamma, eturauhasen liikakasvu), sillä setiritsiini voi lisätä riskiä saada virtsaumppi.

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

Koska antihistamiinit saattavat vaikuttaa allergia ihotestien tuloksiin, valmisteen käyttö on lopetettava 3 päivää ennen allergiatestiä.

Pediatriset potilaat

Tabletteja ei suositella alle 6-vuotiaiden lasten hoitoon, koska tämän lääkemuodon käytön yhteydessä asianmukaiset annosmuutokset eivät ole mahdollisia. Lapsille suositellaan käytettäväksi lapsille tarkoitettua lääkemuotoa.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Setiritsiinin farmakokineettisten, farmakodynaamisten ja siedettävyyssominaisuuksien perusteella tämän antihistamiinin käytön yhteydessä ei odoteta esiintyvän yhteisvaikutuksia. Tehdyissä lääkeaineiden yhteisvaikutustutkimuksissa ei raportoitu farmakodynaamisia eikä merkitseviä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia, etenkin pseudofedriinin tai 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 0,5g/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. 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 äidinmaitoon pitoisuuksissa, jotka ovat mittausajankohdasta riippuen 25 % – 90 % plasman setiritsiinipitoisuuksiin nähden. Valmisteen määräämisessä imettäville naisille on oltava varovainen.

Hedelmällisyys

Ihmisen hedelmällisyyteen kohdistuvista vaikutuksista on rajoitetusti tietoa, mutta turvallisuuteen liittyviä ongelmia ei ole havaittu. Prekliiniset tiedot eivät ole tuoneet esiin turvallisuutta koskevia huolenaiheita ihmisen lisääntymisen kannalta.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

- *Yleiskatsaus*

Kliiniset tutkimukset ovat viitanneet siihen, että setiritsiini aiheuttaa suositusannoksina käytettäessä vähäisiä haitallisia keskushermostovaikutuksia, kuten uneliaisuutta, uupumusta, heitehuimausta ja päänsärkyä. Muutamissa tapauksissa on ilmoitettu paradoksisia keskushermoston stimulaatiota.

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

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

- *Haittavaikutusten luettelo*

Kaksoissokkoutetuissa kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa verrattiin setiritsiiniä (10 mg vuorokaudessa) lumelääkkeeseen tai muihin antihistamiineihin sellaisina suositeltuina annoksina, joista on runsaasti turvallisuustietoja saatavissa, ja yli 3200 potilasta altistettiin setiritsiinille.

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

Haittavaikutus (WHO-ART)	Setiritsiini 10 mg (n=3260)	Lumelääke (n=3061)
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i> Uupumus	1,63 %	0,95 %
<i>Hermosto</i> Heitehuimaus Päänsärky	1,10 % 7,42 %	0,98 % 8,07 %
<i>Ruoansulatuselimistö</i> Vatsakipu Suun kuivuminen Pahoinvointi	0,98 % 2,09 % 1,07 %	1,08 % 0,82 % 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 keskivaikeaa. Toisten tutkimusten perusteella objektiivisiksi osoitetut testit viittasivat siihen, etteivät suositellut vuorokausiannokset vaikuttaneet nuorten terveiden vapaaehtoisten koehenkilöiden tavanomaisiin päivittäisiin toimiin.

Pediatriset potilaat

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

Haittavaikutus (WHO-ART)	Setiritsiini 10 mg (n=1656)	Lumelääke (n=1294)
<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 %

Myyntiluvan saamisen jälkeinen käyttökokemus

Kliinisissä tutkimuksissa raportoitujen ja edellä lueteltujen haittavaikutusten lisäksi myyntiluvan saamisen jälkeisen käyttökokemuksen yhteydessä on raportoitu esiintyneen seuraavia haittavaikutuksia. Haittavaikutukset on lueteltu MedDRA-luokittelun mukaan ja arviot niiden esiintymistiheydestä perustuvat valmisteen myyntiin tulon jälkeiseen käyttökokemukseen.

Haittavaikutusten frekvenssiluokitus on seuraava:

- Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)
- Yleinen ($\geq 1/100, < 1/10$)
- Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$)
- Harvinainen ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$)
- Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$)
- 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: lisääntynyt ruokahalu

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, pyörtyminen, vapina, dystonia, dyskinesia

tuntematon: muistinmenetys, muistin heikkeneminen

Silmät:

hyvin harvinainen: mukautumishäiriöt, näön sumeneminen, silmien 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 virtsatiet:

hyvin harvinainen: dysuria, kastelu

tuntematon: virtsaumpi

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
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oireet

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

Suosittelun 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 ja 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: systeemiset antihistamiinit, piperatsiinijohdokset, ATC-koodi R06A E07.

Vaikutusmekanismi

Setiritsiini on hydroksitsiinin metaboliitti. Se on voimakas ja selektiivinen perifeeristen H1-reseptorien salpaaja. Tutkimukset *in vitro* lääkeaineen sitoutumisesta reseptoreihin eivät viitanneet mitattavissa olevaan affiniteettiin muihin kuin H1-reseptoreihin.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Setiritsiinillä on osoitettu olevan sen H1-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 allergeneille.

Kliininen teho ja turvallisuus

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.

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.

Suositteluina annoksina annetun setiritsiinin on osoitettu parantavan kausittaista tai ympärivuotista 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 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Plasman vakaan tilan pitoisuus on noin 300 ng/ml ja se saavutetaan $1,0 \pm 0,5$ tunnin kuluessa. Farmakokineettisten muuttujien, kuten plasman huippupitoisuuden (C_{max}) ja plasman lääkeainepitoisuuden aikakäyrän alle jäävän pinta-alan (AUC-arvon), jakautuminen on yksihuippuista.

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

Jakautuminen

Näennäinen jakaantumistilavuus 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 alkureitin metaboliaa.

Eliminaatio

Terminaalinen puoliintumisaika on noin 10 tuntia ja setiritsiinin kertymistä ei ole havaittu 10 mg päiväannoksella 10 päivän ajan otettuna.

Noin kaksi kolmasosaa annoksesta erittyy muuttumattomana aineena virtsaan.

Lineaarisuus / ei-lineaarisuus

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 setiritsiinipuhdistuman heikkeneminen näytti olevan yhteydessä heidän munuaistensa toiminnan heikkenemiseen.

Pediatriset potilaat: 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 vajaatoiminta: Lääkkeen farmakokinetiikka 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 vapaaehtoihin 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 vapaaehtoihin verrattuna. Setiritsiini poistuu elimistöstä heikosti hemodialyysin avulla. Keskivaikeaa tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien annostusta on muutettava (ks. kohta 4.2).

Maksan vajaatoiminta: 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 vapaaehtoihin 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, genotoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä reproduktiotoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin:

- Mikrokiteinen selluloosa
- Pregelatinoitu tärkkelys
- Kroskarmelloosinatrium
- Piidioksidi, kolloidinen vedetön
- Magnesiumstearaatti

Tabletin päällyste:

- Polydekstroosi
- Hypromelloosi
- Titaanidioksidi (E171)
- Makrogoli

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

4 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Al/Al-läpipainopakkaus ja kartonkikotelo.

Pakkauskoot: 7, 10, 14, 20, 30, 50 ja 100 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Vitalans Oy
Varastokatu 8
FI-13500 Hämeenlinna
Suomi
Tel: +358 (3) 615600
Fax: +358 (3) 6183130

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

27909

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

2010-11-30/2015-09-29

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

18.09.2020

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Cetimax 10 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 10 mg cetirizindihydroklorid.
För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

En vit, rund, konvex tablett med brytskåra på ena sidan och märkning "5". Diameter är 7 mm.
Tabletten kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Vuxna och barn från 6 år:

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

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna

10 mg (1 tablett) 1 gång dagligen.

Äldre

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

Patienter med måttligt till allvarligt 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:

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

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

Patienter med nedsatt leverfunktion

Dosjustering behövs inte för patienter med enbart nedsatt leverfunktion. Patienter med nedsättning av både lever- och njurfunktion: Dosjustering rekommenderas (se Patienter med måttligt till allvarligt nedsatt njurfunktion ovan).

Pediatrik population

Tablettformulering ska inte användas till barn under 6 år eftersom tablettorna inte är anpassade för nödvändiga dosjusteringar.

Barn 6-12 år: 5 mg (½ tablett) 2 gånger dagligen.

Ungdomar över 12 år: 10 mg (1 tablett) 1 gång dagligen.

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

Administreringssätt

Tablettorna ska sväljas med ett glas vätska.

4.3 Kontraindikationer

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

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 bör iaktas hos patienter med predisponerande faktorer för urinretention (t.ex. ryggmärgsskada, prostatahyperplasi) eftersom cetirizin kan öka risken för urinretention.

Försiktighet rekommenderas hos patienter med epilepsi och risk för konvulsioner.

Antihistaminer påverkar resultaten av allergitest på huden. En wash-out-period (på 3 dagar) krävs innan ett test utförs.

Pediatrik population

Tablettorna rekommenderas inte till barn under 6 år eftersom denna formulering inte är anpassad för nödvändig dosjustering. Det är rekommenderat att använda en pediatrik formulering av cetirizin.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

På grund av cetirizins profil beträffande farmakokinetik, farmakodynamik och tolerans förväntas inga interaktioner med denna antihistamin. Faktiskt har varken farmakodynamiska eller signifikanta

farmakokinetiska interaktioner rapporterats i läkemedelsinteraktionsstudier, i synnerhet inte med pseudoefedrin eller teofyllin (400 mg/dag).

Graden av absorption av cetirizin minskas inte av mat även om absorptionshastigheten minskas.

Hos känsliga patienter kan samtidig användning av alkohol eller andra CNS-depressiva orsaka ytterligare minskningar av vakenhet och försämring av prestanda, men cetirizin inte förstärkar 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 direkta eller indirekta skadliga effekter avseende graviditet, embryo-/fosterutveckling, nedkomst eller postnatal utveckling. Försiktighet bör iaktas vid förskrivning till gravida kvinnor.

Amning

Cetirizin går över i bröstmjölk i koncentrationer som motsvarar 25 % – 90 % av de som mäts i plasma, beroende på provtagningstillfälle efter administrering. Försiktighet bör därför iaktas vid förskrivning till ammande kvinnor.

Fertilitet

De finns begränsade data på fertiliteten hos människa, men några risker har identifierats. Djurdata visar inte risker för mänsklig reproduktion.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Objektiva mätningar av körförmåga, sömnlattens 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 små oönskade effekter 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 urineringssvårigheter, ackommodationsstörningar i ögonen och muntorrhet rapporterats.

Tillfällen med onormal leverfunktion med förhöjda leverenzymen följt av förhöjt bilirubin har rapporterats. Detta upphör oftast vid avbrytande av behandlingen med cetirizindihydroklorid.

• Lista över biverkningar

Dubbelblinda kontrollerade kliniska provningar som jämfört cetirizin med placebo eller andra antihistaminer vid rekommenderad dos (10 mg dagligen för cetirizin), för vilka kvantifierade säkerhetsdata finns tillgängliga, inkluderade mer än 3200 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	Cetirizin 10 mg	Placebo
-------------------	------------------------	----------------

(WHO-ART)	(n=3260)	(n=3061)
<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 placebogruppen, 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 försökspersoner.

Pediatrik population

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

Biverkning (WHO-ART)	Cetirizin 10 mg (n=1656)	Placebo (n=1294)
<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 marknadsföringen

Utöver de biverkningar som rapporterats i kliniska prövningar och som angetts ovan har följande biverkningar rapporterats efter marknadsföringen.

Biverkningar är listade enligt MedDRA klassificering och med beräknad frekvens baseras på erfarenhet efter marknadsföringen.

Frekvensen klassificeringen av de biverkningarna är följande:

- Mycket vanliga ($\geq 1/10$)
- Vanliga ($\geq 1/100, < 1/10$)
- Mindre vanliga ($\geq 1/1000, < 1/100$)
- Sällsynta ($\geq 1/10\ 000, < 1/1000$)
- 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, insomnia

Mycket sällsynta: tics

Ingen känd frekvens: självmordstankar

Centrala och perifera nervsystemet:

Mindre vanliga: parestesi

Sällsynta: konvulsioner

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

Ingen känd frekvens: amnesi, minnesstörningar

Ögon:

Mycket sällsynta: ackommodationsstörningar, dimsyn, okulogyration

Öron och balans organ:

Ingen känd frekvens: vertigo

Hjärtat:

Sällsynta: takykardi

Magtarmkanalen:

Mindre vanliga: diarré

Lever och gallvägar:

Sällsynta: onormal leverfunktion (ökade transaminaser, alkaliskt fosfatas, γ -GT och bilirubin)

Hud och subkutan vävnad:

Mindre vanliga: klåda, utslag

Sällsynta: urtikaria

Mycket sällsynta: angioneurotiskt ödem, fixt läkemedelsutslag

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

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 via

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 med 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, dåsigheit, sömnlighet, stupor, takykardi, tremor och urinretention.

Behandling

Det finns inget känt motgift mot cetirizin.

Vid överdos rekommenderas symtomatisk och understödjande behandling. Ventrikeltömning bör övervägas om intaget av cetirizin skett nyligen.

Cetirizin elimineras inte effektivt vid dialys.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antihistamin för systemisk användning, piperazinderivat, ATC-kod: R06AE07.

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

I tillägg till dess 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 konjunktiva hos atopiska personer utsatta för allergenstimulering.

Klinisk effekt och säkerhet

Studier på friska försökspersoner visar att cetirizin vid doser om 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 på 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 vid administrering av cetirizin till patienter med mild till måttlig astma.

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

Vid rekommenderad dosering har det visats att cetirizin förbättrar livskvaliteten 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.

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 visas 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 enstaka oral dos om 10 mg ökade halveringstiden med 50 % och clearance minskade med 40% hos 16 äldre försökspersoner jämfört med normala försökspersoner. Minskningen i cetirizinclearance hos dessa äldre försökspersoner verkade ha samband med nedsatt njurfunktion.

Pediatrik population: Halveringstiden för cetirizin var omkring 6 timmar hos barn 6-12 år och 5 timmar hos barn 2-6 år. Hos barn 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 försökspersoner. Patienter med måttligt nedsatt njurfunktion hade en trefaldig ökning av halveringstiden och 70 % minskning av clearance jämfört med friska försökspersoner.

Patienter som genomgår hemodialys (kreatininclearance <7 ml/min) som gavs en enstaka oral dos om 10 mg cetirizin hade en trefaldig ökning av halveringstiden och 70 % minskning av clearance jämfört med normala försökspersoner. 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 gallicirros) som gavs 10 eller 20 mg cetirizin som en enstaka dos hade 50 % ökad halveringstid tillsammans med 40% minskning i clearance jämfört med friska försökspersoner.

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

- Mikrokristallin cellulosa
- Pregelatiniserad stärkelse
- Kroskarmellosnatrium
- Kiseldioxid, kolloidal vattenfri
- Magnesiumstearat

Drageringshölje:

- Polydextros
- Hypromellos
- Titandioxid (E 171)
- Makrogol

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

4 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30°C

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Al/Al-bliester med kartong.

Förpackningsstorlekar: 7, 10, 14, 20, 30, 50 och 100 tabletter

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Vitabalans Oy
Varastokatu 8
FI-13500 Hämeenlinna
FINLAND
Tel: +358 (3) 615600
Fax: +358 (3) 6183130

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

27909

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2010-11-30/2015-09-29

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

18.09.2020