

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Alzyr 10 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10 mg setiritsiinidihydrokloridia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: Yksi tabletti sisältää 117 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Kalvopäällysteinen, valkoinen tai melkein valkoinen, kupera, ovaalinmuotoinen tabletti. 5,7 x 11,4 mm. Merkintä C tabletin toisella puolella ja toisella kirjaimet J ja E, joiden välissä jakoura.

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

Pediatriset potilaat

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

Iäkkäät potilaat

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

Keskivaikeaa tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavista ei ole tietoja teho-/turvallisuussuhteen dokumentoimiseksi. Koska setiritsiini eliminoiduu 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:

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

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 tai 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).

Antotapa

Tabletin nielemisen yhteydessä on juotava lasillinen nestettä.

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.

Varovaisuutta on noudatettava potilailla, joilla on virtsaummelle altistavia tekijöitä (esim. selkäytimen vaurio, eturauhasen liikakasvu), koska setiritsiini voi lisätä virtsaummen riskiä.

Varovaisuutta suositellaan epilepsiapotilaiden hoidossa samoin kuin silloin, jos potilaalla on kouristusten riski.

Antihistamiinit estävät ihon allergiatestien vastetta. Poistumisajanjakso (3 päivää) vaaditaan ennen allergiatestien suorittamista.

Kutinaa ja/tai nokkosihottumaa saattaa ilmetä, kun setiritsiinihoito lopetetaan, vaikka näitä oireita ei olisikaan ollut ennen hoidon aloittamista. Joissakin tapauksissa oireet saattavat olla voimakkaita ja ne voivat 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. Tämän ikäisille suositellaan lapsille tarkoitettua setiritsiiniä valmistetta

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasiinpuutos tai glukooosi-galaktoosi imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

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 itse asiassa raportoitu farmakodynaamisia eikä merkitseviä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia, etenkin pseudoefedriinin 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 0,5 g/l).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Prospektiivisesti kerätyt tiedot raskauksien lopputuloksista eivät viittaa siihen, että setiritsiini aiheuttaisi äitiin tai sikiöön/alkioon kohdistuvaa toksisuutta tällaisten reaktioiden 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 rintamaitoon pitoisuuksina, jotka vastaavat 25–90 % setiritsiinin pitoisuudesta plasmassa, riippuen siitä, minkä ajan kuluttua lääkkeen ottamisesta näyte on otettu. Varovaisuutta on noudatettava, kun setiritsiiniä määrätään imettäville naisille.

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. Tällaiset potilaat eivät saa ylittää suositusannoksia ja heidän vasteensa lääketoimintaan on huomioitava.

4.8 Haittavaikutukset

Kliiniset tutkimukset

Yhteenveto

Kliiniset tutkimukset ovat viitanneet siihen, että setiritsiini aiheuttaa suositusannoksina käytettäessä vähäisiä haitallisia keskushermostovaikutuksia, 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, yksittäisinä tapauksina on raportoitu virtsaamisvaikeuksia, silmän mukautumiskyvyn häiriötä ja suun kuivumista.

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

Haittavaikutusluettelo

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	1,10 %	0,98 %
Päänsärky	7,42 %	8,07 %
<i>Ruoansulatuselimistö</i>		
Vatsakipu	0,98 %	1,08 %
Suun kuivuminen	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 keskivaikeaa. Toisten tutkimusten perusteella objektiivisiksi osoitetut testit viittasivat siihen, etteivät suositellut vuorokausiannokset vaikuttaneet nuorten terveiden vapaaehtoisten koehenkilöiden tavanomaisiin päivittäisiin toimiin.

Pediatriset potilaat

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

Haittavaikutus (WHO-ART)	Setiritsiini (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 seuraavia haittavaikutuksia.

Ilmoitetut haittavaikutukset on luokiteltu MedDRA-elinjärjestelmän mukaisesti ja esiintymistiheys on arvioitu myyntiluvan saamisen jälkeiseen käyttökokemukseen perustuen.

Esiintymistiheys on arvioitu seuraavasti:

Hyvin yleinen ($\geq 1/10$);

Yleinen ($1/100 - <1/10$);

Melko harvinainen ($1/1\ 000 - <1/100$);

Harvinainen ($1/10\ 000 - <1/1\ 000$);

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: nykimisoireet

Tuntematon: itsemurha-ajatukset, painajaisunet.

Hermosto:

Melko harvinainen: parestesiat

Harvinainen: kouristukset

Hyvin harvinainen: makuhäiriö, pyörtäminen, vapina, dystonia, dyskinesia.

Tuntematon: amnesia, muistin heikentyminen.

Silmät:

Hyvin harvinainen: mukautumishäiriöt, näön sumeneminen, silmän kiertoliike.

Kuulo ja tasapainoelin:

Tuntematon: huimaus.

Sydän:

Harvinainen: takykardia.

Ruoansulatuselimistö:

Melko harvinainen: ripuli.

Maksaja sappi:

Harvinainen: maksan toiminnan poikkeavuudet (transaminaasiarvojen, alkalisen fosfataasin arvojen, gammaglutamyyli-transferraasiarvojen ja bilirubiiniarvojen suureneminen).

Iho ja ihonalainen kudokset:

Melko harvinainen: kutina, ihottuma

Harvinainen: nokkosihottuma

Hyvin harvinainen: angioneuroottinen edeema, toistopunoittuma (erythema fixum)
Tuntematon: akuutti, yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi.

Luusto, lihakset ja sidekudos:

Tuntematon: nivelkivut.

Munuaiset ja virtsatiet:

Hyvin harvinainen: dysuria, kastelu

Tuntematon: virtsaumpi.

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat:

Melko harvinainen: voimattomuus, huonovointisuus

Harvinainen: turvotus.

Tutkimukset:

Harvinainen: painon nousu.

Valikoitujen haittavaikutusten tarkemmat kuvaukset

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

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.

Suositteluun 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: Systemiset 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 ihosta ja silmän sidekalvossa, kun heidät altistettiin allergeenille.

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 oli 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, eikä setiritsiinin havaita kertyvän elimistöön, kun sitä annetaan 10 mg/vrk kymmenen päivän ajan. Noin kaksi kolmasosaa annoksesta erittyy muuttumattomana aineena virtsaan.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Setiritsiinin kinetiikka on lineaarinen annoksilla 5–60 mg.

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 setiritsiinikerta-annoksen puoliintumisaika suureni 50 % ja puhdistuma heikkeni 40 % terveisiin vapaaehtoihin verrattuna.

Annosmuutos on tarpeen vain, jos maksan vajaatoimintaa sairastavalla potilaalla on samanaikaisesti myös munuaisten vajaatoimintaa.

Iäkkäät

Kun 16 iäkkäälle henkilölle annettiin suun kautta 10 mg:n kerta-annos, puoliintumisaika oli noin 50 % pitempi ja puhdistuma 40 % pienempi nuorempiin tutkittaviin verrattuna. Setiritsiinipuhdistuman heikkeneminen näillä iäkkäillä tutkittavilla näytti olevan yhteydessä munuaistoiminnan heikkenemiseen.

Pediatriset potilaat

Setiritsiinin puoliintumisaika oli 6–12-vuotiailla lapsilla noin 6 tuntia ja 2–6-vuotiailla lapsilla 5 tuntia. 6–24 kuukauden ikäisillä imeväisillä ja pikkulapsilla se oli 3,1 tuntia.

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

Tabletitydin:

Selluloosa, mikrokiteinen

Laktoosimonohydraatti

Krospovidoni

Vedetön kolloidinen piidioksidi

Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste:

Hypromelloosi

Makrogolistearaatti
Selluloosa, mikrokiteinen
Propyleeniglykoli
Titaanidioksidi (E 171)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysohjeita.

6.5 Pakkaustyypit ja pakkauskoot

Läpipainopakkaus
(I) 60µm PVC / 45µm Al / 25µm OPA
(II) 20µm Al

7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 90 tai 100 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Käyttö- ja käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

SanoSwiss UAB
Lvovo 25-701
LT-09320 Vilnius
Liettua

8. MYYNTILUVAN NUMERO

16838

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 21.1.2002
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 1.8.2007

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

13.7.2021

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Alzyr 10 mg filmdragerad tablett

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 10 mg cetirizindihydroklorid.

Hjälpämne med känd effekt: Varje filmdragerad tablett innehåller 117 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Vit till benvit, konvex, ovalformad, filmdragerad tablett, 5,7 x 11,4 mm. Märkt med C på ena sidan och med en brytskåra mellan bokstäverna J och E på andra sidan.

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

Pediatrisk population

Barn 6–12 år: 5 mg två gånger dagligen (½ tablett två gånger dagligen).

Äldre:

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

Patienter med måttligt eller svårt nedsatt njurfunktion

Det finns inga data för att dokumentera effekt-/säkerhetsförhållandet hos patienter med nedsatt njurfunktion. Eftersom cetirizin huvudsakligen utsöndras via njurarna (se avsnitt 5.2), ska doseringsintervallet justeras individuellt med hänsyn till njurfunktionen 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 i ml/min.(CL_{cr}). CL_{cr} (ml/min) kan beräknas från serumkreatinin (mg/dl) med hjälp av följande formel:

$$CL_{cr} = \frac{[140 - \text{ålder}(\text{år})] \times \text{vikt}(\text{kg})}{(72 \times \text{serumkreatinin}(\text{mg/dl}))} \quad (x0,85 \text{ för kvinnor})$$

Dosjustering för vuxna patienter med nedsatt njurfunktion

Patientgrupp	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
Svårt	< 30	5 mg varannan dag
Njursjukdom i slutstadiet eller patienter som genomgår dialys	< 10	Kontraindicerat

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

Patienter med nedsatt leverfunktion

Dosjustering behövs inte för patienter med enbart nedsatt leverfunktion.

Patienter med nedsatt lever- och njurfunktion

Dosjustering rekommenderas (se Patienter med måttligt eller svårt nedsatt njurfunktion ovan).

Administreringssätt

Tabletterna ska sväljas med ett glas vätska.

4.3 Kontraindikationer

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

Patienter med svårt 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 predispositionsfaktorer för urinretention (t.ex. ryggmärgsskada, prostatahyperplasi) eftersom cetirizin kan öka risken för urinretention.

Försiktighet rekommenderas hos patienter med epilepsi och risk för konvulsioner.

Allergitester på hud hämmas av antihistaminer. En utsättningsperiod (på 3 dagar) krävs innan allergitester utförs.

Klåda och/eller urtikaria kan uppstå när behandlingen med cetirizin avbryts, även om dessa symtom inte förekommit innan behandlingen inleddes. I vissa fall kan symtomen vara intensiva och kräva att behandlingen återupptas. Då borde symtomen försvinna.

Pediatrik population

De filmdragerade tabletterna rekommenderas inte till barn under 6 år, eftersom denna formulering inte är anpassad för nödvändiga dosjusteringar. För denna åldersgrupp rekommenderas en cetirizinformulering för barn.

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 denna antihistamin. I utförda läkemedelsinteraktionsstudier rapporterades faktiskt varken farmakodynamiska eller signifikanta farmakokinetiska interaktioner, i synnerhet inte med pseudoefedrin eller teofyllin (400 mg/dag).

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

Hos känsliga individer kan användning tillsammans med alkohol eller CNS-dämpande medel leda till ytterligare nedsättning av uppmärksamhet och prestationsförmåga, trots att cetirizin inte potentierar effekten av alkohol (alkoholhalten i blodet 0,5 g/l).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Prospektivt insamlade data om graviditetsresultat tyder inte på att cetirizin orsakar någon ökning av toxiciteten hos mödrar eller foster/embryon jämfört med bakgrundsincidensen för sådana reaktioner. Resultat från djurstudier tyder inte på ökad risk för direkta eller indirekta skadliga effekter på graviditet, embryo-/fosterutveckling, nedkomst eller postnatal utveckling. Försiktighet ska iakttagas vid förskrivning till gravida kvinnor.

Amning

Cetirizin utsöndras i bröstmjolk i koncentrationer som motsvarar 25–90 % av de som utmätts i plasma, beroende på hur lång tid som passerat efter administreringen. Förskrivning av cetirizin till ammande kvinnor skall därför ske med försiktighet.

Fertilitet

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

Prekliniska data visar inte på säkerhetsproblem vid mänsklig reproduktion.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Objektiva mätningar av körförmåga, sömnlats och prestation vid löpande-band-arbete har inte visat några kliniskt relevanta effekter vid rekommenderad dos på 10 mg. Om sömnhet ändå uppstår ska patienten avstå från att köra bil, delta i potentiellt farliga aktiviteter eller använda maskiner. Sådana patienter får inte överskrida de rekommenderade doserna och deras respons på läkemedlet ska beaktas.

4.8 Biverkningar

Kliniska studier

Sammanfattning

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. Sådana effekter upphör oftast vid avbrytande av behandlingen med cetirizindihydroklorid.

Förteckning över biverkningar

Dubbelblinda, kontrollerade kliniska prövningar som jämfört cetirizin (10 mg dagligen) med placebo eller andra antihistaminer vid rekommenderad dos, för vilka kvantifierade säkerhetsdata finns

tillgängliga, inkluderade mer än 3 200 patienter 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> Buksmärt 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 placebogruppen, var oftast mild till måttlig. 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 (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 marknadsföringen

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

Biverkningarna är beskrivna enligt MedDRA-klassificeringen av organsystem och frekvens baserad på erfarenhet efter marknadsföringen.

Frekvensen har uppskattats enligt följande:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$);

Vanliga ($1/100$, $< 1/10$);

Mindre vanliga ($1/1\ 000$, $< 1/100$);

Sällsynta (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, förvirring, depression, hallucinationer, sömnlöshet

Mycket sällsynta: tics

Ingen känd frekvens: självmordstankar, mardrömmar.

Centrala och perifera nervsystemet:

Mindre vanliga: parestesier

Sällsynta: kramper

Mycket sällsynta: smakstörningar, svimning, tremor, dystoni, dyskinesi

Ingen känd frekvens: amnesi, minnesnedsättning.

Ögon:

Mycket sällsynta: ackommodationsstörningar, dimsyn, okulogyr kris.

Öron och balansorgan:

Ingen känd frekvens: vertigo.

Hjärtat:

Sällsynta: takykardi.

Magtarmkanalen:

Mindre vanliga: diarré.

Lever och gallvägar:

Sällsynta: avvikande leverfunktion (ökade transaminaser, alkaliskt fosfatase, gammaglutamyltransferas och bilirubin).

Hud och subkutan vävnad:

Mindre vanliga: klåda, utslag

Sällsynta: urtikaria

Mycket sällsynta: angioneurotiskt ödem, läkemedelsutslag (erythema fixum)

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.

Närmare beskrivning av utvalda biverkningar

Svår klåda och/eller urtikaria har rapporterats efter att 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 med symtom som tyder på en antikolinerg effekt.

Biverkningar som observerats efter intag av minst fem gånger rekommenderad dygnsdos är förvirring, 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 understödande 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: R06AE07.

Verkningsmekanism

Cetirizin är en metabolit av hydroxizin. Den 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 bindhinna 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 cetirizindos på 60 mg i sju dagar ingen statistiskt signifikant ökning av QT intervallet.

Vid rekommenderad dosering har det visats att cetirizin förbättrar livskvalitén 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 ytan under plasmakoncentrationskurvan (AUC) var unimodal.

Absorptionen av cetirizin minskar inte med mat, men 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/dygn i 10 dagar. Omkring två tredjedelar av dosen utsöndras oförändrad i urin.

Linjäritet/icke-linjäritet

Cetirizin visar linjär kinetik i intervallet 5–60 mg.

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 frivilliga.

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

Nedsatt leverfunktion

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

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

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 spädbarn och småbarn i åldern 6–24 månader är den reducerad till 3,1 timmar

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

6. FARMASEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Cellulosa, mikrokristallin
Laktosmonohydrat
Krospovidon
Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri
Magnesiumstearat

Filmdragering:

Hypromellos
Makrogolstearat
Cellulosa, mikrokristallin
Propylenglykol
Titandioxid (E171)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blisterförpackning
(I) 60µm PVC / 45µm Al / 25µm OPA
(II) 20µm Al

7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 90 eller 100 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

SanoSwiss UAB
Lvovo 25-701
LT-09320 Vilnius
Litauen

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

16838

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 21.1.2002
Datum för den senaste förnyelsen: 1.8.2007

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

13.7.2021