

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Heinix 10 mg imeskelytabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi imeskelytabletti sisältää 10 mg setiritsiinidihydrokloridia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Imeskelytabletti.

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

Imeskelytabletti voidaan jakaa kahteen yhtä suureen annokseen.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Setiritsiini 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

10 mg kerran vuorokaudessa (1 imeskelytabletti).

Erityisryhmät

Iäkkäät

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

Munuaisten vajaatoiminta

Tehon ja turvallisuuden suhdetta ei ole osoitettu munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Koska setiritsiini poistuu pääosin munuaisten kautta (ks. kohta 5.2.) ja kun vaihtoehtoista hoitoa ei voida käyttää, antoväliä on muutettava yksilöllisesti munuaisten toiminnan mukaisesti. Katso annostusohjeet seuraavasta taulukosta ja muuta annosta sen mukaisesti. Jotta annostus voidaan 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:

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

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 - dialyysihoidoa saavat potilaat	< 10	Vasta-aiheinen

Maksan vajaatoiminta

Jos potilaalla on pelkästään maksan vajaatoiminta, annostusta ei tarvitse muuttaa. Potilailla, joilla on maksan ja munuaisten vajaatoiminta, annostuksen muuttamista suositellaan (ks. edellä, Keskivaikeaa tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat).

Pediatriset potilaat

Imeskelytablettivalmistetta ei pidä käyttää alle 6-vuotiaille lapsille, koska tämä lääkekuoto ei mahdollista tarvittavia annosmuutoksia.

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

Yli 12-vuotiaat nuoret: 10 mg (1 imeskelytabletti) kerran vuorokaudessa.

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

Antotapa

Imeskelytablettia imeskellään suussa, kunnes se on liuennut.

Voidaan ottaa veden kanssa tai ilman vettä.

4.3 Vasta-aiheet

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

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

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

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

Antihistamiinit häiritsevät allergian ihotestien tulkintaa ja niiden käyttö tulisi lopettaa 3 vuorokautta ennen testien 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 vaatia hoidon aloittamisen uudelleen. Oireiden pitäisi tällöin hävitä.

Pediatriset potilaat

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

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 pseudofedriinin tai teofylliinin (400 mg/vrk) kanssa.

Ruokailu ei heikennä setiritsiinin imeytymistä, vaikka imeytymisnopeus hidastuu.

Alkoholin ja muiden keskushermoston toimintaa lamaavien 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 esiintyvyyden taustatasoa enemmän. Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria haitallisia vaikutuksia raskauteen, alkion tai sikiön kehitykseen, synnytykseen tai postnataaliseen kehitykseen. Valmisteen määräämisessä raskaana oleville naisille on oltava varovainen.

Imetys

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

Hedelmällisyys

Ihmisen hedelmällisyyteen kohdistuvista vaikutuksista on vähän tietoa, mutta turvallisuuteen liittyviä huolenaiheita ei ole havaittu.

Eläinkokeissa ei ole havaittu ihmisen lisääntymistä koskevia turvallisuuteen liittyviä huolenaiheita.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Ajokyvyn, univiiheen ja kokoonpanolinjalla tehdyn työsuorituksen objektiiviset mittaukset eivät osoittaneet suositellulla annoksella 10 mg olevan kliinisesti merkitseviä vaikutuksia. Potilaiden, joilla esiintyy uneliaisuutta, pitää kuitenkin välttää autolla ajamista, ryhtymistä mahdollisesti vaaraa aiheuttaviin toimiin tai koneiden käyttämistä. Suositusannoksia ei saa ylittää ja potilaan vaste lääkehoitoon on otettava huomioon.

4.8 Haittavaikutukset

Kliiniset tutkimukset

Yhteenveto

Kliiniset tutkimukset ovat viitanneet siihen, että setiritsiini aiheuttaa suositusannoksina käytettäessä

vähäisiä keskushermostohaittavaikutuksia, kuten uneliaisuutta, uupumusta, huimausta ja päänsärkyä. Muutamissa tapauksissa on ilmoitettu paradoksista keskushermoston stimulaatiota.

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

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

Haittavaikutusluettelo

Kaksoissokkoutetuissa kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa, joissa verrattiin setiritsiiniä (10 mg vuorokaudessa) lumelääkkeeseen tai muihin antihistamiineihin, ja joista on turvallisuustietoja saatavissa, altistettiin yli 3200 potilasta setiritsiinille. Näiden yhdistettyjen tietojen perusteella lumelääkekontrolloiduissa tutkimuksissa 10 mg:n setiritsiiniannoksia saaneilla potilailla raportoitiin esiintyneen seuraavia haittavaikutuksia 1,0 %:lla potilaista tai yleisemmin:

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 %

Myyntiintulon jälkeen havaitut haittavaikutukset

Kliinisissä tutkimuksissa raportoitujen ja edellä lueteltujen haittavaikutusten lisäksi myyntiintulon jälkeisen käyttökokemuksen yhteydessä on raportoitu seuraavia haittavaikutuksia.

Haittavaikutukset on kuvattu MedDRA-luokituksen mukaisesti elinryhmittäin ja arviot esiintymistiheydestä perustuvat valmisteen myyntiluvan saamisen jälkeiseen käyttökokemukseen.

Esiintymistiheydet on luokiteltu seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), 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: ruokahalun lisääntyminen

Psyykkiset häiriöt:

melko harvinainen: agitaatio

harvinainen: aggressiivisuus, sekavuus, masennus, aistiharhat, unettomuus

hyvin harvinainen: nykimisoire

tuntematon: itsemurha-ajatukset, painajaisunet

Hermosto:

melko harvinainen: parestesiat

harvinainen: kouristukset

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

tuntematon: muistin menetys, muistin huononeminen

Silmät:

hyvin harvinainen: mukautumishäiriöt, näön sumeneminen, silmän kiertoilike

Kuulo ja tasapainoelin:

tuntematon: huimaus

Sydän:

harvinainen: takykardia

Ruoansulatuselimistö:

melko harvinainen: ripuli

Maksa ja 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: nivelkipu

Munuaiset ja virtsatie:

hyvin harvinainen: dysuria, kastelu

tuntematon: virtsaretentio

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat:

melko harvinainen: voimattomuus, huonovointisuus

harvinainen: turvotus

Tutkimukset:

harvinainen: painon nousu

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

Hoito

Setiritsiinille ei tunneta spesifistä vastavaikutustajaa. 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 hemodialyysin 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 ihossa 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.

Suositeltuina 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 yksihiippuista.

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.

Erityiset potilasryhmät

Munuaisten vajaatoiminta: Lääkkeen farmakokinetiikka oli samankaltainen sekä lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavien (kreatiniinipuhdistuma yli 40 ml/min) että terveiden vapaaehtoisten elimistössä. Keskivaiketta 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. Keskivaiketta 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 potilaalle annettiin suun kautta 10 mg:n kerta-annos, puoliintumisaika oli noin 50 % pitempi ja puhdistuma 40 % pienempi verrattuna nuoremmista 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.

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

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

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot

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

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Oy Verman Ab
PL 164
01511 Vantaa

8. MYYNTILUVAN NUMERO

24312

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 4.4.2008
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 27.2.2013

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

27.6.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Heinix 10 mg komprimerad sugtablett

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En sugtablett innehåller 10 mg cetirizindihydroklorid.
För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Komprimerad sugtablett.

Rund, vit eller nästan vit sugtablett med brytskåra på båda sidorna.

Sugtabletten kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Cetirizin är indicerat för vuxna och barn från 6 år:

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

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

10 mg en gång dagligen (1 sugtablett).

Särskilda patientgrupper

Äldre

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

Nedsatt njurfunktion

Effekt-/säkerhetsförhållandet har inte fastställts 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

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

Nedsatt leverfunktion

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

Pediatrisk population

Sugtablettarna ska inte användas till barn under 6 år eftersom denna formulering inte är anpassad för nödvändig dosjustering.

Barn 6–12 år: 5 mg två gånger dagligen (en halv sugtablett två gånger dagligen).

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

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

Administreringssätt

Sugtablettens suggs på i munnen tills den är upplöst.

Kan tas med eller utan vatten.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1, mot hydroxizin eller mot 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 ska 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 eller risk för konvulsioner.

Antihistaminer försvårar tolkningen av allergitest på hud och användningen ska därför avbrytas 3 dygn innan testen utförs.

Klåda och/eller urtikaria kan uppstå när cetirizinbehandling avslutas, även om dessa symtom inte var närvarande före behandlingsstart. I vissa fall kan symtomen vara kraftiga och kräva att behandlingen återstartas. Då borde symtomen försvinna.

Pediatriisk population

Sugtablettarna rekommenderas inte till barn under 6 år eftersom denna formulering inte är anpassad för nödvändig dosjustering. För patienter i denna ålder rekommenderas en cetirizinprodukt som är avsedd för barn.

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 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 stärker effekten av alkohol (blodalkoholnivån 0,5 g/l).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Prospektivt insamlade data om resultat från graviditeter tyder inte på att cetirizin orsakar någon ökning av toxiciteten hos mödrar eller foster/embryon jämfört med bakgrundsincidensen. Djurstudier har inte visat direkta eller indirekta skadliga effekter med avseende på dräktighet, embryo- eller fosterutveckling, förlossning eller postnatal utveckling. Försiktighet ska iakttagas vid ordination av läkemedlet till gravida kvinnor.

Amning

Cetirizin utsöndras i bröstmjölks i koncentrationer motsvarande 25–90 % av de koncentrationer som uppmätts i plasma, beroende på tiden mellan administrering och provtagning. På grund av detta ska försiktighet iakttagas vid ordination av cetirizin till ammande kvinnor.

Fertilitet

Data gällande påverkan på fertiliteten hos människa är begränsade, men inga säkerhetsproblem har identifierats.

Djurstudier tyder inte på säkerhetsproblem vid mänsklig reproduktion.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Objektiva mätningar av körförmåga, sömnlats och monteringsprestation har inte visat några kliniskt relevanta effekter vid rekommenderad dos på 10 mg. Om sömnhet uppstår ska patienten undvika att framföra fordon, delta i potentiellt farliga aktiviteter eller använda maskiner. Den rekommenderade dosen får inte överskridas och patientens 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 dåsigthet, 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.

Onormal leverfunktion med förhöjda leverenzymerna och förhöjt bilirubin har rapporterats. Detta upphör oftast vid avbrytande av behandlingen med cetirizindihydroklorid.

Lista över biverkningar

Dubbelblinda kontrollerade kliniska prövningar som jämfört cetirizin (10 mg dagligen) med placebo eller andra antihistaminer, och för vilka säkerhetsdata finns tillgängliga, inkluderade mer än 3200 personer som exponerats för cetirizin. Baserat på poolade data från dessa placebokontrollerade prövningar rapporterades följande biverkningar med frekvenser på 1,0 % eller mer hos patienter som fick 10 mg cetirizin:

Biverkningar (WHO-ART)	Cetirizin 10 mg (n=3260)	Placebo (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 placebogrupperna, 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 deltagit i placebokontrollerade kliniska prövningar, är:

Biverkning (WHO-ART)	Cetirizin (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 %

Biverkningar som observerats efter marknadsintroduktion

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

Biverkningarna anges enligt MedDRA-klassificering av organsystem och uppskattning av frekvens baserar sig på erfarenhet efter godkännande 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: självmordstankar, mardrömmar

Centrala och perifera nervsystemet:

mindre vanliga: parestesi

sällsynta: konvulsioner

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

ingen känd frekvens: amnesi, försämrat minne

Ögon:

mycket sällsynta: ackommodationsstörningar, dimsyn, cirkelformade ögonrörelser

Öron och balansorgan:

ingen känd frekvens: yrsel

Hjärtat

sällsynta: takykardi

Magtarmkanalen:

mindre vanliga: diarré

Lever och gallvägar:

sällsynta: onormal leverfunktion (ökade transaminaser, alkaliskt fosfatase, gammaglutamyltransferas och bilirubin)

Hud och subkutan vävnad:

mindre vanliga: klåda, utslag

sällsynta: urtikaria

mycket sällsynta: angioneurotiskt ödem, fixt läkemedelsutslag (*erythema fixum*)

ingen känd frekvens: akut generaliserad exantematös pustulos

Muskuloskeletala systemet och bindväv:
ingen känd frekvens: ledsmärta

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

Efter avslutad cetirizinbehandling har kraftig klåda och/eller urtikaria rapporterats.

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 effekter som tyder på en antikolinerg effekt. Biverkningar som observerats efter intag av minst fem gånger rekommenderad dygnsdos 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 symtomatisk eller understödjande behandling. Ventrikeltömning kan 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 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.

Farmakodynamisk effekt

Cetirizin har utöver den H1-receptorblockerande effekten även visat allergilindrande effekter: 10 mg cetirizin en eller två gånger dagligen hämmar senfasrekryteringen av eosinofiler i huden och ögats bindhinna hos atopiska patienter utsatta för allergener.

Klinisk effekt och säkerhet

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

I en sex veckor lång 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. Resultaten från denna studie stödjer säkerheten vid administrering av cetirizin till patienter med allergi och 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 cetirizin påvisats förbättra livskvaliteten för patienter med perenn och säsongsbunden allergisk rinit.

Pediatrik population

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Plasmakoncentration vid steady-state är ca 300 ng/ml och uppnås inom $1,0 \pm 0,5$ timmar. Distributionen av farmakokinetiska parametrar som maximal plasmakoncentration (C_{max}) och AUC är unimodal.

Absorptionen av cetirizin minskar inte med mat även om absorptions hastigheten 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 förstapassagemetabolism.

Eliminering

Den terminala halveringstiden är ungefär 10 timmar och ingen ackumulering har observerats för cetirizin vid administrering av 10 mg/dygn i tio dagar. Omkring två tredjedelar av dosen utsöndras oförändrad i urin.

Linjäritet/icke-linjäritet

Cetirizin visar linjär kinetik i intervallet 5–60 mg.

Särskilda patientgrupper

Nedsatt njurfunktion: Farmakokinetiken för läkemedlet var liknande hos patienter med lätt nedsättning av njurfunktionen (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 friska försökspersoner. 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 biliär cirros) 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.

Äldre: Efter en enstaka oral dos om 10 mg ökade halveringstiden med cirka 50 % och clearance minskade med 40 % hos 16 äldre försökspersoner jämfört med yngre 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 i åldern 6–12 år och 5 timmar hos barn i åldern 2–6 år. Halveringstiden var 3,1 timmar hos spädbarn och småbarn i åldern 6 månader–2 år.

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

Betadex (E459)
Povidon K-25
Natriumcyklammat (E952)
Cellulosapulver (E460)
Mononatriumcitrat (E331)
Mikrokristallin cellulosa (E460)
Magnesiumstearat (E470B)
Syntetisk äppel arom.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blisterförpackningar av aluminium: 7, 10, 14, 20, 21, 28, 30, 100 sugtabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Oy Verman Ab
PB 164
01511 Vanda

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

24312

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 4.4.2008
Datum för den senaste förnyelsen: 27.2.2013

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

27.6.2022