

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Zyrtec 1 mg/ml oraaliliuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra liuosta sisältää 1 mg setiritsiinihydrokloridia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: Yksi millilitra liuosta sisältää

- 315 mg sorbitolia (E420)
- 1,35 mg metyyliiparahydroksibentsoattia (E218)
- 0,15 mg propyyliiparahydroksibentsoattia (E216)
- 50 mg propyleeniglykolia (E1520)

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Oraaliliuos

Kirkas ja väritön neste, joka maistuu hieman makealta ja banaanilta.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Zyrtec 1 mg/ml oraaliliuos on tarkoitettu aikuisille ja vähintään 2-vuotiaille lapsille

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

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset

10 mg kerran vuorokaudessa (10 ml oraaliliuosta [2 täyttä mittalusikallista]).

Erityisryhmät

Iäkkäät

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

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavista potilaista ei ole tietoja teho–turvallisuussuhteen dokumentoimiseksi. Koska setiritsiini erittyy lähinnä munuaisten kautta (ks. kohta 5.2), antoväliä on muutettava yksilöllisesti munuaisten toiminnan mukaisesti, jollei potilaalle voida käyttää jotakin muuta vaihtoehtoista hoitoa. Katso annostusohjeet seuraavasta taulukosta ja muuta annosta sen mukaisesti.

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavien aikuispotilaiden annoksen muuttaminen

Potilasryhmä	Glomerulusten laskennallinen suodatusnopeus (eGFR) (ml/min)	Annostus ja antoväli
Normaali munuaisten toiminta	≥ 90	10 mg kerran vuorokaudessa
Lievästi heikentynyt munuaisten toiminta	60 – < 90	10 mg kerran vuorokaudessa
Keskivaikeasti heikentynyt munuaisten toiminta	30 – < 60	5 mg kerran vuorokaudessa
Vaikea-asteisesti heikentynyt munuaisten toiminta	15 – < 30, ei dialyysihoidon tarvetta	5 mg joka toinen vuorokausi
Loppuvaiheen munuaissairaus	< 15, dialyysihoidon tarve	Vasta-aiheinen

Maksan vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa, jos potilaalla on pelkästään maksan vajaatoimintaa. Jos potilaalla on sekä munuaisten että maksan vajaatoiminta, annoksen muuttamista suositellaan (ks. munuaisten vajaatoiminta).

Pediatriset potilaat

2–6-vuotiaat lapset: 2,5 mg (2,5 ml oraaliliuosta eli 1/2 mittalusikallista) kaksi kertaa vuorokaudessa.

6–12-vuotiaat lapset: 5 mg (5 ml oraaliliuosta eli yksi täysi mittalusikallinen) kaksi kertaa vuorokaudessa.

Yli 12-vuotiaat nuoret: 10 mg (10 ml oraaliliuosta eli kaksi täyttä mittalusikallista) kerran vuorokaudessa.

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

Antotapa

Liuos voidaan ottaa sellaisenaan.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, hydroksitsiimille, piperatsiinijohdoksille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Loppuvaiheen munuaissairaus, jossa glomerulusten laskennallinen suodatusnopeus (eGFR) on alle 15 ml/min.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

Potilaiden, joilla on virtsaummelle altistavia tekijöitä (esim. selkäydinvaurio, prostatahyperplasia), tulee noudattaa varovaisuutta, sillä setiritsiini voi lisätä virtsaumpiriskiä.

Varovaisuutta suositellaan hoidettaessa epilepsiapotilaita ja potilaita, joilla on kouristusriski.

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

Kutinaa ja/tai nokkosihottumaa saattaa ilmetä, kun 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.

Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää 1575 mg sorbitolia (E420) per 5 ml, mikä vastaa 315 mg:aa/ml. Tätä lääkevalmistetta ei pidä antaa potilaille, joilla on perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi (HFI). Sorbitoli saattaa aiheuttaa vatsavaivoja ja olla lievästi laksatiivinen.

Tämä lääkevalmiste sisältää metyyliiparahydroksibentsoattia (E218) ja propyyliiparahydroksibentsoattia (E216), jotka voivat aiheuttaa allergisia reaktioita (mahdollisesti viivästyneitä).

Tämä lääkevalmiste sisältää 250 mg propyleeniglykolia (E1520) per 5 ml, mikä vastaa 50 mg:aa/ml.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Pediatriset potilaat

Joidenkin tämän valmisteen sisältämien apuaineiden määrien vuoksi valmistetta ei suositella alle 2-vuotiaille lapsille.

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 pienennä setiritsiinin imeytymisastetta mutta hidastaa imeytymisnopeutta.

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Prospektiivisesti kerätyt tiedot raskauksien lopputuloksesta eivät viittaa siihen, että setiritsiini aiheuttaisi äitiin tai sikiöön/alkioon kohdistuvaa toksisuutta esiintyvyyden taustatasoa enemmän.

Prekliinisissä tutkimuksissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria haitallisia vaikutuksia tiineyteen, alkion tai sikiön kehitykseen, synnytykseen tai postnataaliseen kehitykseen. Valmisteen määräämisessä raskaana oleville naisille on kuitenkin oltava varovainen.

Imetys

Setiritsiini erittyy rintamaitoon. Imeväiseen kohdistuvien haittavaikutusten riskiä ei voida poissulkea. Setiritsiini erittyy rintamaitoon pitoisuuksina, jotka ovat 25–90 % plasmasta mitatuista pitoisuuksista, riippuen lääkkeenoton ja näytteenoton välisestä ajasta. Setiritsiinin määräämisessä imettäville naisille on siksi 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 koneidenkäyttökykyyn

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

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

4.8 Haittavaikutukset

Kliiniset tutkimukset

- Yhteenvedo*

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

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

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

- Haittavaikutusten luettelo*

Kaksoissokkoutetuissa kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa verrattiin setiritsiiniä (10 mg vuorokaudessa) lumelääkkeeseen tai muihin antihistamiineihin sellaisina suositeltuina annoksina, joista on kvantifioituja turvallisuustietoja saatavissa. Tutkimuksissa yli 3 200 potilasta altistettiin setiritsiinille. Näiden yhdistettyjen tietojen perusteella lumekontrolloiduissa tutkimuksissa 10 mg:n setiritsiiniannoksia saaneilla potilailla raportoitiin esiintyneen seuraavia haittavaikutuksia 1,0 %:lla potilaista tai yleisemmin:

Haittavaikutus (WHO-ART)	Setiritsiini 10 mg (n = 3 260)	Lumelääke (n = 3 061)
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>		
Uupumus	1,63 %	0,95 %
<i>Hermosto</i>		
Heitehuimaus	1,10 %	0,98 %
Päänsärky	7,42 %	8,07 %
<i>Ruoansulatuselimistö</i>		
Vatsakipu	0,98 %	1,08 %
Suun 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 lumelääkityksen aikana, 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

Seuraavassa on lueteltu haittavaikutukset, joita ilmeni vähintään 1 %:lla lumekontrolloituihin klinisiin tutkimuksiin osallistuneista 6 kuukaudesta 12 vuoteen ikäisistä lapsista:

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

Myyntiin tulon jälkeinen käyttökokemus

Kliinisissä tutkimuksissa raportoitujen ja edellä lueteltujen haittavaikutusten lisäksi myyntiin tulon jälkeen on raportoitu seuraavia haittavaikutuksia.

Haittavaikutukset on kuvattu MedDRA-elinjärjestelmäluokituksen mukaan, ja arviot niiden esiintymistiheydestä perustuvat valmisteen myyntiin tulon jälkeen tehtyihin havaintoihin.

Esiintymistiheydet ovat 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 esiintyvyyden 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: nykimisoreet.

Tuntematon: itsemurha-ajatukset, painajaisunet.

Hermosto

Melko harvinainen: parestesiat.

Harvinainen: kouristukset.

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

Tuntematon: muistinmenetys, muistin heikkeneminen.

Silmät

Hyvin harvinainen: mukautumishäiriöt, näön sumeneminen, okulogyriininen kriisi.

Kuulo ja tasapainoelin

Tunteaton: huimaus.

Sydän

Harvinainen: takykardia.

Ruoansulatuselimistö

Melko harvinainen: ripuli.

Maksa ja sappi

Harvinainen: maksan toiminnan poikkeavuudet (kohonneet transaminaasi-, alkalisen fosfaatin, gammaglutamylitransferaasi- ja bilirubiiniarvot).

Tunteaton: hepatiitti.

Iho ja ihonalainen kudokset

Melko harvinainen: kutina, ihottuma.

Harvinainen: nokkosihottuma.

Hyvin harvinainen: angioneuroottinen edeema, toistopunoittuma (*erythema fixum*)

Tunteaton: akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi.

Luusto, lihakset ja sidekudos

Tunteaton: nivelkipu, lihaskipu.

Munuaiset ja virtsatiet

Hyvin harvinainen: dysuria, kastelu.

Tunteaton: virtsaumpi.

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Melko harvinainen: voimattomuus, huonovointisuus.

Harvinainen: turvotus.

Tutkimukset

Harvinainen: painonnousu.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden 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 antikolinergiseen vaikutukseen viittaaviin oireisiin.

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

Hoito

Setiritsiinille ei tunneta spesifistä antidoottia.

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: systeemiset antihistamiinit, piperatsiinijohdokset, ATC-koodi R06AE07

Vaikutusmekanismi

Setiritsiini on hydroksitsiinin metaboliitti ihmisellä. Se on voimakas ja selektiivinen perifeeristen H₁-reseptorien salpaaja. Tutkimukset *in vitro* lääkeaineen sitoutumisesta reseptoreihin eivät ole osoittaneet mitattavissa olevaa affiniteettia 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 lumekontrolloidussa tutkimuksessa, joka tehtiin 186:lle allergista nuhaa ja samanaikaista lievää tai keskivaikeaa astmaa sairastaneelle potilaalle, kerran vuorokaudessa annettu 10 mg:n setiritsiiniannos lievitti nuhaoireita, mutta ei muuttanut keuhkojen toimintaa. Tämän tutkimuksen tulokset tukevat sitä, että setiritsiini on turvallinen lievää tai keskivaikeaa astmaa sairastaville allergiapotilaille.

Lumekontrolloidussa tutkimuksessa seitsemän vuorokauden ajan annettu suuri setiritsiiniannos 60 mg vuorokaudessa ei aiheuttanut tilastollisesti merkitsevää QT-ajan pidentymistä.

Suositteluina annostuksina 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 Farmakokineetiikka

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 pienennä setiritsiinin imeytymisastetta mutta hidastaa imeytymisnopeutta. Liuoksena, kapseleina ja tabletteina annetun setiritsiinin biologinen hyötyosuus on samankaltainen.

Jakautuminen

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

Biotransformaatio

Setiritsiini ei käy läpi laajaa 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 farmakokineetiikka oli samankaltainen sekä lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavien (kreatiniinipuhdistuma yli 40 ml/min) että terveiden vapaaehtoisten elimistössä. Keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien elimistössä puoliintumisaika oli pidentynyt kolminkertaiseksi ja puhdistuma oli vähentynyt 70 % terveisiin vapaaehtoihin verrattuna. Hemodialyysihoitoa saaneille 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 biliarinen kirroosi) sairastaville annetun 10 mg:n tai 20 mg:n setiritsiinkerta-annoksen puoliintumisaika piteni 50 % ja puhdistuma pieneni 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, genotoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

70-prosenttinen sorbitoliliuos (kiteytymätön) (E420)
Glyseroli (E422)
Propyleeniglykoli (E1520)
Sakkariinatrium
Metyyliparahydroksibentsoaatti (E218)
Propyyli parahydroksibentsoaatti (E216)
Banaaniaromi 54.330/A (Firmenich)
Natriumasetaatti
Etikkahappo, väkevä
Puhdistettu vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

Avaamaton pakkaus: 5 vuotta.
Ensimmäisen avaamisen jälkeen: 3 kuukautta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkaus koot)

Meripihkanvärinen lasipullo (tyyppi III, Ph. Eur.), joka on suljettu valkoisella lapsiturvallisella polypropeenikorkilla. Pullon mukana on 5 ml:n mittalusikka, jossa 2,5 ml:n annosmerkintä.

Pakkaus koot: 60, 75, 100, 150 ja 200 ml.
Kaikkia pakkaus koota ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varoimet hävittä miselle

Ei erityisvaatimuksia.
Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

UCB Pharma Oy Finland
Bertel Jungin aukio 5
02600 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

11322

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 13.12.1993

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 20.7.2007

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10.10.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Zyrtec 1 mg/ml oral lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje ml oral lösning innehåller 1 mg cetirizindihydroklorid.

Hjälpämnen med känd effekt: 1 ml lösning innehåller

- 315 mg sorbitol (E420)
- 1,35 mg metylparahydroxibensoat (E218)
- 0,15 mg propylparahydroxibensoat (E216)
- 50 mg propylenglykol (E1520)

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Oral lösning

Klar, färglös vätska med något söt smak och bananarom.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Zyrtec 1 mg/ml oral lösning är avsett för vuxna och barn från 2 år

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

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna

10 mg 1 gång dagligen (10 ml oral lösning [2 fulla doseringsskedar]).

Särskilda patientgrupper

Äldre

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

Nedsatt njurfunktion

Det finns inga data för att dokumentera effekt-säkerhetsförhållandet 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.

Dosjustering för vuxna patienter med nedsatt njurfunktion:

Patientgrupp	Estimerad glomerulär filtrationshastighet (eGFR) (ml/min)	Dos och administreringsfrekvens
Normal njurfunktion	≥ 90	10 mg en gång dagligen
Lindrigt nedsatt njurfunktion	60 – < 90	10 mg en gång dagligen
Måttligt nedsatt njurfunktion	30 – < 60	5 mg en gång dagligen
Svårt nedsatt njurfunktion	15 – < 30, inte behov av dialysbehandling	5 mg varannan dag
Terminal njursjukdom	< 15, behov av dialysbehandling	Kontraindicerat

Nedsatt leverfunktion

Dosjustering behövs inte för patienter med enbart nedsatt leverfunktion. För patienter med både nedsatt lever- och njurfunktion, rekommenderas dosjustering (se Nedsatt njurfunktion).

Pediatrik population

Barn 2–6 år: 2,5 mg (2,5 ml oral lösning, dvs. ½ doseringssked) 2 gånger dagligen.

Barn 6–12 år: 5 mg (5 ml oral lösning, dvs. 1 full doseringssked) 2 gånger dagligen.

Ungdomar över 12 år: 10 mg (10 ml lösning, dvs. 2 fulla doseringsskedar) 1 gång dagligen.

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

Administreringsätt

Lösningen kan sväljas som den är.

4.3 Kontraindikationer

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

Terminal njursjukdom där estimerad glomerulär filtrationshastighet (eGFR) är under 15 ml/min.

4.4 Varningar och försiktighet

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

Försiktighet ska iakttas hos patienter med predisponerande faktorer för urinretention (såsom ryggmärgsskada, prostatahyperplasi) eftersom cetirizin kan öka risken för urinretention.

Försiktighet rekommenderas hos patienter med epilepsi och risk för konvulsioner.

Resultatet för allergitest på hud kan påverkas av antihistaminer och ett behandlingsuppehåll på 3 dagar krävs innan testet utförs för att läkemedlet ska elimineras från kroppen.

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

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller 1 575 mg sorbitol (E420) per 5 ml motsvarande 315 mg/ml. Patienter med hereditär fruktosintolerans bör inte använda detta läkemedel. Sorbitol kan ge obehag i mage/tarm och kan ha en mild laxerande effekt.

Detta läkemedel innehåller metylparahydroxibensoat (E218) och propylparahydroxibensoat (E216) som kan ge allergiska reaktioner (eventuellt fördröjda).

Detta läkemedel innehåller 250 mg propylenglykol (E1520) per 5 ml motsvarande 50 mg/ml.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

Pediatrisk population

På grund av mängden av vissa hjälpämnen i detta läkemedel rekommenderas inte läkemedlet till barn under 2 år.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

Graden av absorption av cetirizin minskas inte av mat men absorptionshastigheten minskas.

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Prospektivt insamlade data från graviditetsutfall tyder inte på att cetirizin skulle öka risken för toxicitet hos modern eller embryot/fostret jämfört med bakgrundsfrekvensen. I prekliniska studier har inte observerats direkta eller indirekta skadliga effekter på graviditet, embryo-/fosterutveckling, förlossning eller postnatal utveckling. Försiktighet ska dock iaktas vid förskrivning till gravida kvinnor.

Amning

Cetirizin passerar över i bröstmjolk. En risk för biverkningar hos ammade spädbarn kan inte uteslutas. Cetirizin utsöndras till bröstmjolk i koncentrationer som motsvarar 25–90 % av dem som uppmätts i plasma, beroende på provtagningstid efter administrering. Därför ska försiktighet iaktas vid förskrivning till ammande kvinnor.

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 reproduktion hos människa.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

Patienter som känner sig sömniga ska undvika att köra bil, delta i potentiellt farliga aktiviteter och använda maskiner. Rekommenderad dos får inte överskridas och respons på läkemedlet ska beaktas.

4.8 Biverkningar

Kliniska studier

- *Sammanfattning*

Kliniska studier har visat att cetirizin vid rekommenderad dos har ringa skadliga effekter på CNS, såsom sömnhet, utmattning, 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 leverenzymen följt av förhöjt bilirubin har rapporterats. Detta upphör oftast vid avbrytande av behandlingen med cetirizindihydroklorid.

- *Lista över biverkningar*

Dubbelblinda kontrollerade kliniska studier 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 personer som exponerats för cetirizin.

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

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

Sömnhet, som visserligen förekom statistiskt sett oftare än under placebo, 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 unga friska frivilliga försökspersoner.

Pediatrik population

I följande listas biverkningar med frekvenser på 1 % eller mer hos barn i åldern 6 månader till 12 år, som ingått i placebokontrollerade kliniska prövningar:

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> Utmattning	1,0 %	0,3 %

Erfarenhet efter marknadsintroduktion

Utöver de biverkningar som rapporterats i kliniska studier och som angetts ovan har följande biverkningar rapporterats efter marknadsintroduktionen.

Biverkningar definieras enligt MedDRA-klassificering av organsystemet och med beräknad frekvens baserat på erfarenhet efter marknadsintroduktionen.

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, synkope, tremor, dystoni, dyskinesi.

Ingen känd frekvens: amnesi, minnesförsämring.

Ögon

Mycket sällsynta: ackommodationsstörningar, dimsyn, okulogyr kris.

Öron och balansorgan

Ingen känd frekvens: yrsel.

Hjärtat

Sällsynta: takykardi.

Magtarmkanalen

Mindre vanliga: diarré.

Lever och gallvägar

Sällsynta: onormal leverfunktion (ökade transaminaser, alkaliskt fosfat, gammaglutamyltransferas och bilirubin).

Ingen känd frekvens: hepatit.

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: artralgi, myalgi.

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

Intensiv 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-risk-förhållande. 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 dos är konfusion, diarré, yrsel, utmattning, huvudvärk, sjukdomskänsla, mydriasis, klåda, rastlöshet, sedering, sömnighet, stupor, takykardi, tremor och urinretention.

Behandling

Det finns inget känt motgift mot cetirizin.

Vid överdos rekommenderas symtomatisk och understödande behandling. Ventrikelsköljning kan övervägas om intaget av läkemedlet skett nyligen.

Cetirizin elimineras inte effektivt via hemodialys.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: antihistaminer för systemiskt bruk, 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 antiallergisk aktivitet; vid en dos på 10 mg en eller två gånger dagligen, hämmas senfasaktiveringen av eosinofiler, i huden och konjunktiva hos atopiska patienter utsatta för allergenstimulering.

Klinisk effekt och säkerhet

Studier på friska frivilliga 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. 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 kvaddelbildning och hudrodnad). När behandling med cetirizin avslutas efter upprepad administrering, 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 men absorptions hastigheten minskar. Biotillgängligheten är liknande vid administrering av cetirizin som lösningar, kapslar eller tablettor.

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 i kroppen har observerats för cetirizin efter 10 mg dagligen i 10 dagar.

Omkring två tredjedelar av dosen utsöndras oförändrad i urin.

Linjäritet/Icke-linjäritet

Cetirizin visar linjär kinetik i intervallet 5-60 mg.

Patienter med nedsatt njurfunktion: Farmakokinetiken för läkemedlet var liknande hos patienter med lätt nedsatt njurfunktion (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 genomgick 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 frivilliga. Cetirizin elimineras dåligt via hemodialys. Dosjustering är nödvändig hos patienter med måttligt eller svårt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2).

Patienter med nedsatt leverfunktion: Patienter med kronisk leversjukdom (hepatocellulär, kolestatisk och biliär cirros) som gavs 10 mg eller 20 mg cetirizin som en enstaka dos hade 50 % ökad halveringstid tillsammans med 40 % minskning i clearance jämfört med friska frivilliga. Dosjustering är endast nödvändig hos patienter med nedsatt leverfunktion om nedsatt njurfunktion förekommer samtidigt.

Äldre: Efter en enstaka oral dos om 10 mg ökade halveringstiden med 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 6-12 år och 5 timmar hos barn 2-6 år. Hos barn 6-24 månader var den 3,1 timmar.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse icke-kliniska studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet, reproduktionseffekter och effekter på utveckling visade inte några särskilda risker för människa.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Sorbitollösning på 70 % (icke-kristalliserande) (E420)

Glycerol (E422)

Propylenglykol (E1520)

Sackarinnatrium

Metylparahydroxibensoat (E218)

Propylparahydroxibensoat (E216)

Bananarom 54.330/A (Firmenich)

Natriumacetat

Koncentrerad ättiksyra

Renat vatten

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

Öppnad förpackning: 5 år
Efter första öppnande: 3 månader

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Bärnstensfärgad glasflaska (typ III Ph Eur) försedd med en barnskyddad vit polypropenförslutning. En 5 ml doseringssked med markering vid 2,5 ml medföljer förpackningen.

Förpackningsstorlekar: 60, 75, 100, 150 och 200 ml.
Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.
Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

UCB Pharma Oy Finland
Bertel Jungs plats 5
02600 Esbo

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

11322

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 13 december 1993
Datum för den senaste förnyelsen: 20 juli 2007

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

10.10.2023