

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Acriseu 8 mg/60 mg kapseli, kova

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 kapseli sisältää akrivastiinia 8 mg ja pseudoefedriinihydrokloridia 60 mg (vastaten 49,2 mg pseudoefedriiniä).

Apuaine, joiden vaikutus tunnetaan: 146,8 mg laktoosimonohydraatti.
Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova.

Valkea, gelatiinikapseli, kapselin koko on noin 16 x 6 mm.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Allerginen nuha.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset ja yli 12-vuotiaat lapset:

Hoitoajan tulee olla mahdollisimman lyhyt ja hoito tulee lopettaa, kun oireet ovat hävinneet. On suositeltavaa rajoittaa hoito noin 10 päivään, sillä pitkäaikaisessa käytössä pseudoefedriinin teho häviää. Kun ylähengitysteiden limakalvoturvotus on parantunut, hoitoa voidaan tarvittaessa jatkaa pelkällä antihistamiinilla.

Suosittelun annos on 1 kapseli tarvittaessa, enintään 3 kertaa vuorokaudessa.

Pediatriset potilaat (alle 12-vuotiaat lapset):

Acriseu-kapseleiden turvallisuutta ja tehoa alle 12-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole varmistettu.

Iäkkäät:

Kliinisissä tutkimuksissa ei ole havaittu eroja iäkkäiden potilaiden hoidon turvallisuudessa tai tehossa. Akrivastiini ja pseudoefedriini erittyvät kuitenkin huomattavassa määrin munuaisten kautta, joten haittavaikutusten riski voi olla suurentunut yli 60-vuotiailla, joilla munuaistoiminta on todennäköisesti heikentynyt. Tämän ikäryhmän potilaat saavat todennäköisemmin haittavaikutuksia sympatomimeettisten aineiden käytön yhteydessä (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Munuaisten vajaatoiminta

Acriseu-kapseleiden käyttö on vasta-aiheista potilaille, joilla on keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma alle 50 ml/min tai seerumin kreatiniini yli 150 mikromol/l (ks. kohta 4.3).

Maksan vajaatoiminta

Acriseu-kapseleita ei ole tutkittu maksan vajaatoimintapotilailla.

Antotapa

Suun kautta.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttaville aineille, triprolidinille (rakenteeltaan akrivastiinin analogi) tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Acriseu-kapseleiden käyttö on vasta-aiheista potilaille, joilla on vaikea hypertensio tai vaikea sepelvaltimotauti.

Takyarytmia, ahdaskulmaglaukooma, virtsaretentio, kilpirauhasen liikatoiminta, aiempi verenvuotohalvaus tai riskitekijöitä, jotka voisivat lisätä verenvuotohalvauksen vaaraa.

Pseudoefedriiniä sisältävien valmisteiden samanaikainen käyttö monoamiinioksidaasin (MAO) estäjien kanssa voi toisinaan nostaa verenpainetta. Tästä syystä Acriseu-kapseleiden käyttö on vasta-aiheista potilaille, jotka käyttävät tai ovat käyttäneet MAO:n estäjiä 2 edeltäneen viikon aikana.

Koska valmiste sisältää pseudoefedriiniä, sitä ei myöskään tule antaa potilaille, jotka saavat dekongestanttia joko suun tai nenän kautta annettuna (fenyylipropanolamiini, fenylefriini, efedriini, oksimetatsoliini, nafatsoliini, jne.).

Valmisteen vaikuttavat aineet akrivastiini ja pseudoefedriini eliminoiduvat pääasiassa munuaisten kautta. Acriseu-kapseleita ei pidä antaa potilaille, joilla on keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma alle 50 ml/min tai seerumin kreatiniini yli 150 mikromol/l).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Vaikka pseudoefedriinillä ei juuri ole verenpainetta kohottavia vaikutuksia normotensiivisillä potilailla, Acriseu-kapseleita on käytettävä varoen potilaille, jotka käyttävät verenpainelääkkeitä, trisyklisiä antidepressiivejä tai muita sympatomimeettejä, kuten dekongestanteja, ruokahalua hillitseviä lääkkeitä tai amfetamiinin kaltaisia psykostimulanteja. Acriseu-kapseleiden kerta-annoksen vaikutukset verenpainelääkkeitä, trisyklisiä antidepressiivejä tai muita sympatomimeettejä käyttävien potilaiden verenpaineeseen pitää ottaa huomioon ennen kuin hoidon jatkamista suositellaan.

Muiden sympatomimeettien tavoin Acriseu-kapseleita tulee käyttää varoen potilaille, joilla on hypertensio, sydänsairaus, takyarytmia, aivoverisuonisairaus tai sen suuri riski, diabetes, kilpirauhasen liikatoiminta, kohonnut silmänpaine, suurentunut eturauhanen tai feokromosytooma.

Erityistä varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa yli 60-vuotiaita potilaita. Munuaistoiminnan heikkenemisen myötä tämän ikäryhmän potilailla on suurempi riski saada haittavaikutuksia sympatomimeettisten aineiden käytön yhteydessä (ks. kohta 4.3).

Pseudoefedriinin käyttöön liittyen on joissakin tapauksissa raportoitu iskeemistä koliittia. Pseudoefedriinin käyttö on lopetettava ja on hakeuduttava lääkäriin, mikäli ilmenee äkillistä vatsakipua, peräsuoliverenvuotoa tai muita iskeemisen koliitin oireita.

Harvinaisina tapauksina on raportoitu ilmenneen sympatomimeettien, kuten pseudoefedriinin, käytön yhteydessä ohimenevää aivojen takaosan enkefalopatiaoireyhtymää (posterior reversible encephalopathy eli PRES) ja ohimenevää aivojen vasokonstriktio-oireyhtymää (reversible cerebral vasoconstriction syndrome eli RCVS). Niiden oireita ovat mm. äkillisesti alkava voimakas päänsärky, pahoinvointi, oksentelu ja näköhäiriöt. Useimmat tapaukset paranivat ja lievenivät muutamassa päivässä sopivalla hoidolla. Acriseu-kapseleiden käyttö on lopetettava välittömästi ja on käännettävä viipymättä lääkärin puoleen, jos merkkejä tai oireita PRES- tai RCVS- oireyhtymästä kehittyy.

Varovaisuutta tulee noudattaa myös hoidettaessa potilaita, jotka käyttävät samanaikaisesti verisuonia supistavia lääkkeitä, kuten bromokriptiiniä, pergolidia, lisuridia, kabergoliinia, ergotamiinia tai dihydroergotamiinia lisääntyneen ergotismin riskin takia.

Perioperatiivista akuuttia verenpaineen kohoamista voi esiintyä, jos hahtuvia halogenoituja anestesia-aineita käytetään samanaikaisesti epäsuorasti vaikuttavien sympatomimeettien kanssa. Siksi leikkausta suunniteltaessa on suositeltavaa lopettaa Acriseu-kapselihoito 24 tuntia ennen anestesiaa. Lisäksi, samanaikainen käyttö halogenoitujen anesteettien kanssa voi aiheuttaa tai pahentaa kammioarytmiaa (ks. kohta 4.5).

Acriseu-kapseleiden sisältämä pseudoefedriini antaa positiivisen tuloksen urheilijoiden doping-okeessa.

Väärinkäyttö ja riippuvuus

Ei ole tietoa, joka osoittaisi akriivastiiniin liittyvän väärinkäyttöä tai riippuvuutta. Muiden keskushermostoa stimuloivien aineiden tavoin pseudoefedriinin väärinkäyttö on mahdollista ja ylisuuret annokset saattavat aiheuttaa toksisuutta. Jatkuva käyttö voi johtaa toleranssiin ja yliannostuksen riskin kasvamiseen. Lääkkeen käytön äkillisen lopettamisen jälkeen voi ilmetä depressiota.

Iskeeminen optikusneuropatia

Pseudoefedriinin käytön yhteydessä on raportoitu iskeemistä optikusneuropatiaa. Jos näkökyky häviää tai näöntarkkuus heikkenee äkillisesti, esim. ilmaantuu näkökenttä puutos, pseudoefedriinin käyttö pitää lopettaa.

Potilaiden, joilla on harvainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Acriseu-kapselien samanaikainen käyttö seuraavien aineiden kanssa saattaa nostaa verenpainetta:

- monoamiinioksidaasin estäjät (ks. kohta 4.3)
- sympatomimeettisten amiinien metaboliaa häiritsevät aineet, kuten oksatsolidinoni-ryhmän antibiootit, kuten linetsolidi
- sympatomimeettiset aineet (kuten dekonjestantit, trisykliset antidepressiivit, ruokahalua hillitsevät lääkkeet ja amfetamiinin kaltaiset psykostimulantit (ks. kohta 4.4))

- vasokonstriktoriset aineet (kuten bromokriptiini, pergolidi, lisuridi, kabergoliini, ergotamiini tai dihydroergotamiini (ks. kohta 4.4))
- halogenoidut anestesia-aineet (ks. kohta 4.4).

Samanaikainen käyttö halogenoitujen anesteettien kanssa voi aiheuttaa tai pahentaa kammioarytmiaa (ks. kohta 4.4).

Sympaattista aktiivisuutta muuttavien verenpainelääkkeiden vaikutus voi osittain kumoutua akrivastiinin ja pseudoefedriinin vaikutuksesta, esim. brytylium, betanidiini, guanetidiini, debrisoikiini, metyyliidopa, ja α - ja β -adrenergiset salpaajat (ks. kohta 4.4).

Hoito Acriseu-kapseleilla pitää keskeyttää 48 tuntia ennen ihon prick-testiä (allergiat), jotta vaikutukset tuloksiin vältetään.

Ulkoisen sydämentahdistajan vaikutus voi voimistua, jos pseudoefedriiniä käytetään yhdessä digitaalisen kanssa. Lääkkeen antamista potilaille, joilla on sydämentahdistaja ja jotka käyttävät digitaalista, tulee välttää.

Antasidit ja protonipumpun estäjät lisäävät pseudoefedriinin imeytymisnopeutta, kaoliini vähentää sitä.

Acriseu-kapselien käyttö samanaikaisesti alkoholin tai muiden keskushermostoon vaikuttavien aineiden kanssa saattaa vahvistaa niiden keskushermostoa lamaavaa vaikutusta.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Akrivastiinin ja pseudoefedriinin raskauden aikaisen käytön vaikutuksista on vain vähän tietoa. Akrivastiinin ja pseudoefedriinin systeeminen anto joko yksin tai yhdessä ei aiheuttanut teratogeenisiä vaikutuksia eläimillä tehdyissä lisääntymistutkimuksissa (ks. kohta 5.3).

Akrivastiinia ja pseudoefedriiniä ei pidä käyttää raskauden aikana ellei hoidosta koitua hyöty äidille ole suurempi kuin sikiölle mahdolliset koituvat haitat.

Imetys

Akrivastiinin mahdollisesta pitoisuudesta ihmisen rintamaidossa akrivastiinin ja pseudoefedriinin annon jälkeen ei ole tietoa. Pseudoefedriini erittyy ihmisen rintamaitoon pieninä määrinä (noin 0,5–0,7 % äidin saamasta pseudoefedriinin kerta-annoksesta erittyy rintamaitoon 24 tunnin kuluessa). Rintaruokituille imeväiselle koituvaa riskiä ei voida sulkea pois.

On päätettävä, keskeytetäänkö imetys vai äidin akrivastiini- ja pseudoefedriinihoito, ottaen huomioon imetyksen hyöty lapselle sekä toisaalta Acriseu-hoidon hyöty äidille.

Hedelmällisyys

Akrivastiinin ja pseudoefedriinin anto joko yksin tai yhdessä ei heikentänyt hedelmällisyyttä eläimillä tehdyissä hedelmällisyystutkimuksissa (ks. kohta 5.3).

Akrivastiinin ja pseudoefedriinin vaikutuksista ihmisen hedelmällisyyteen ei ole kokemusta.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

On yksilöllistä, kuinka lääkitykseen reagoidaan. On kuitenkin suositeltavaa noudattaa varovaisuutta erityistä reaktiokykyä vaativissa toiminna, kuten auton ajossa tai koneiden käytössä, kunnes potilaan yksilöllinen reaktio lääkkeeseen on tiedossa.

Potilaita kannattaa kehottaa olemaan suorittamatta tehtäviä, jotka vaativat erityistä reaktiokykyä, alkoholin tai muiden keskushermostoon vaikuttavien aineiden alaisena. Acriseu-kapseleiden samanaikainen käyttö voi joillain potilailla voimistaa reaktiokyvyn vähenemistä.

4.8 Haittavaikutukset

Tiedot kliinisestä käytöstä

Haittavaikutusten esiintymistiheydet määritellään 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 esiintyvyyden arviointiin).

Immuunijärjestelmä

Melko harvinainen: yliherkkyysoireyhtymät ihottumasta anafylaksiaan.

Psyykkiset häiriöt

Melko harvinainen: agitaatio, rauhattomuus, hallusinaatit.

Tuntematon: ahdistuneisuus.

Hermosto

Hyvin yleinen: uneliaisuus.

Yleinen: heitehuimaus; hermostuneisuus; unihäiriöt, mukaan lukien unettomuus.

Melko harvinainen: enkefalopatiaoireyhtymä (posterior reversible encephalopathy eli PRES) / ohimenevä aivojen vasokonstriktio-oireyhtymä (reversible cerebral vasoconstriction syndrome eli RCVS).

Tuntematon: päänsärky, vapina.

Sydän

Harvinainen: takykardia, sydämentykytys.

Verisuonisto

Harvinainen: verenpaineen nousu.

Ruoansulatuselimistö

Yleinen: suun kuivuminen, pahoinvointi, oksentelu.

Tuntematon: iskeeminen kolitti

Iho ja ihonalainen kudokset

Melko harvinainen: akuutti yleistynyt eksantemaattinen pustuloosi, allerginen ihotulehdus, ihottuma.

Munuaiset ja virtsatiet

Melko harvinainen: dysuria, virtsaumpi.

Silmät

Tuntematon: iskeeminen optikusneuropatia.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäilyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäilyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden
Haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oireet ja merkit

Acriseu-kapselien yliannostuksesta on vain vähän kokemusta. Kuten muilla sympatomimeettejä sisältävillä valmisteilla, yliannostuksen oireita ja merkkejä voivat olla ärtyisyys, rauhattomuus, vapina, kouristelu, sydämentykytys, verenpaineen nousu ja virtsaamisvaikeudet.

Akrivastiinia annettiin 25 potilaalle enintään 1200 mg:n vuorokausiannoksina. Oireita ja merkkejä (ruoansulatuskanavan häiriöitä, päänsärkyä ja uneliaisuutta) ei ilmennyt lainkaan tai ne olivat lieviä.

Hoito

Yliannostuksen hoito on todennäköisesti oireenmukaista ja elintoimintoja tukevaa.

Yliannostuksen hoito toteutetaan kliinisen tarpeen mukaan tai Myrkytystietokeskuksen suositusten mukaisesti.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: systeemisesti käytettävät nenän tukkoisuutta lievittävät lääkevalmisteet, ATC- koodi: R01BA52

Vaikutusmekanismi

Akrivastiini on potentti, kilpaileva H₁-reseptorin antagonisti, joka ei ole merkittäviä antikolinergisiä vaikutuksia. Se penetroituu keskushermostoon huonosti. Akriivastiini lievittää oireita tiloissa, joiden katsotaan johtuvan kokonaan tai osittain histamiinin vapautumisesta.

Pseudoefedriinillä on suoraa ja epäsuoraa sympatomimeettistä vaikutusta, ja se lievittää tehokkaasti ylähengitysteiden tukkoisuutta. Pseudoefedriini ei aiheuta takykardiaa ja systolisen verenpaineen nousua yhtä voimakkaasti kuin efedriini. Se ei myöskään stimuloi keskushermostoa yhtä voimakkaasti.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Kun aikuisille on annettu akriivastiinia 8 mg:n kerta-annos suun kautta, vaikutus alkaa (määritelmän mukaan) kyky kumota histamiinin ihossa aiheuttamat paukamet ja leimahtava punoitus) noin 30 minuutin kuluttua, niin että paras vaikutus leimahtavan punoituksen osalta saavutetaan 90 minuutin kuluttua ja paukamien osalta 2 tunnin

kuluttua. Vaikka vaikutus tämän jälkeen hitaasti heikkenee, merkittävä antihistamiinivaikutus on todettavissa 12 tunnin ajan lääkkeen otosta.

Allergisen nuhan oireet lievittyvät yhdessä tunnissa, kun lääke otetaan systeemisesti.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Akrivastiini imeytyy hyvin ruoansulatuskanavasta. Kun terveille vapaaehtoisille aikuisille annetaan kerta-annoksena 8 mg akrivastiinia ja 60 mg pseudoefedriiniä, akrivastiinin huippupitoisuus plasmassa saavutetaan noin 1,5 tunnin kuluttua lääkkeen annosta. Pseudoefedriinin T_{max} saavutetaan noin 2 tunnin kuluttua lääkkeen annosta.

Jakautuminen

Kun terveille vapaaehtoisille aikuisille annetaan kerta-annoksena 8 mg akrivastiinia ja 60 mg pseudoefedriiniä, akrivastiinin huippupitoisuus plasmassa on noin 150 ng/ml ja pseudoefedriinin 180 ng/ml.

Biotransformaatio ja eliminaatio

Kun terveille vapaaehtoisille aikuisille annetaan 8 mg akrivastiinia ja 60 mg pseudoefedriiniä, akrivastiinin puoliintumisaika plasmassa on noin 1,5 tuntia ja pseudoefedriinin noin 5,5 tuntia (virtsan pH pysyi välillä 5,0–7,0). Kumuloitumista ei havaittu annettaessa akrivastiinia toistuvina annoksina kuuden päivän ajan. Virtsan happamoituminen lyhensi pseudoefedriinin puoliintumisaikaa merkittävästi ja alkalisaatio pidensi sitä.

Tutkittaville annetusta radioaktiivisesti merkitystä akrivastiiniannoksesta 84 % kulkeutui virtsaan 3 päivässä: tästä määrästä 80 % kulkeutui virtsaan ensimmäisten 12 tunnin aikana pääasiassa muuttumattomana akrivastiinina. Annoksesta 13 % kulkeutui ulosteisiin. Ihmisen plasmasta ja virtsasta on tunnistettu metaboliitti, jossa akrivastiinin akryylihapo-sivuketju on lyhentynyt. Noin seitsemäsosa virtsaan erittyneestä annetusta annoksesta koostuu tästä metaboliitista.

Sekä akrivastiini että sen päämetaboliitti poistuvat elimistöstä pääasiallisesti munuaisteitse.

Pseudoefedriini metaboloituu maksassa N-demetylaation kautta osittain norpseudoefedriiniksi, joka on aktiivinen metaboliitti. Pseudoefedriini ja sen metaboliitti erittyvät virtsaan; 55–75 % annoksesta erittyy muuttumattomana. Virtsaan erittyminen nopeutuu, jos virtsa happamoidaan, ja käänteisesti hidastuu, jos virtsan pH nousee.

Erityispotilasryhmät

Pediatriset potilaat

Katso kohta 4.2.

Iäkkäät potilaat

Katso kohdat 4.2 ja 4.4.

Munuaisten vajaatoiminta

Katso kohta 4.3.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Rotilla ja koirilla tehdyissä kolmen kuukauden toksisuustutkimuksissa, joissa käytettiin akrivastiinin ja pseudoefedriinin yhdistelmää, ei saatu näyttöä additiivisista eikä synergistisistä vaikutuksista. Hoitoon liittyneet vaikutukset olivat samankaltaisia kuin pelkän pseudoefedriinin käytön yhteydessä ilmoitetut.

Karsinogeenisuus/mutagenesi

Laajojen testien tulokset osoittavat, ettei akrivastiini eikä pseudoefedriini ole ihmiselle mutageeninen riski.

Akrivastiini

Akrivastiini ei ollut karsinogeeninen rotilla ja hiirillä tehdyissä pitkäaikaistutkimuksissa.

Pseudoefedriini

Pseudoefedriinin karsinogeenisuuden arvioimiseksi ei ole riittävästi tietoa.

Toksisuus

Rotille tehdyssä lisääntymistutkimuksessa akrivastiinin ja pseudoefedriinin yhdistelmähoito 20:100 mg/kg/vrk (noin 6,7-kertainen pseudoefedriiniannos verrattuna aikuisen mg/m²-perusteiseen pseudoefedriinin vuorokausiannokseen) ei vaikuttanut urosten hedelmällisyyteen eikä 4:20 mg/kg/vrk (noin 1,3-kertainen pseudoefedriiniannos verrattuna aikuisen mg/m²-perusteiseen pseudoefedriinin vuorokausiannokseen) naaraiden hedelmällisyyteen. Yhdistelmähoito ei vaikuttanut F1-sukupolven kehitykseen tai lisääntymiskykyyn eikä myöskään F2-sukupolven kehitykseen ja eloonjäämiseen.

Alkion ja sikiön kehitystutkimuksissa akrivastiinin ja pseudoefedriinin yhdistelmähoito rotille suun kautta annettuna annoksella 30:150 mg/kg/vrk (noin 10-kertainen pseudoefedriiniannos verrattuna aikuisen mg/m²-perusteiseen pseudoefedriinin vuorokausiannokseen) ja kaniineille annoksella 20:100 mg/kg/vrk (noin 13-kertainen pseudoefedriiniannos verrattuna aikuisen mg/m²-perusteiseen pseudoefedriinin vuorokausiannokseen) ei aiheuttanut merkitseviä vaikutuksia. Implantaatioiden lukumäärä väheni ja yleisten luustomuutosten ilmaantuvuus lisääntyi lievästi, minkä arveltiin johtuvan emotoksisuudesta. Rotille tehdyissä peri- ja postnataalisissa tutkimuksissa, joissa käytettiin akrivastiinin ja pseudoefedriinin yhdistelmähoitoa, poikasten eloonjääneisyys heikkeni ja hoitoon liittyi emotoksisuutta, kun annos oli vähintään 9:45 mg/kg/vrk akrivastiinia/pseudoefedriiniä. Näiden vaikutusten arveltiin johtuvan ensisijaisesti yhdistelmähoiton pseudoefedriinistä, koska vaikutuksia ei todettu pelkällä akrivastiiniannoksella 100 mg/kg/vrk. Kun akrivastiinin ja pseudoefedriinin yhdistelmähoiton annos oli 3:15 mg/kg/vrk (vastaa aikuisille suositeltua mg/m²-perusteista pseudoefedriinin vuorokausiannosta), vaikutuksia ei havaittu.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Laktoosimonohydraatti
Natriumtärkkelysglykolaatti
Magnesiumstearaatti
Liivate
Titaanidioksidi (E171)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkausko (pakkausko)

24, 48 ja 96 kapselia läpipainopakkauksessa (PVC/PVDC/alumiini-läpipainopakkaus).

Kaikkia pakkauskoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orifarm Generics A/S
Energivej 15
DK-5260 Odense S
Tanska
info@orifarm.com

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

38126

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: {DD.MM.YYYY}

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

13.09.2023

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Acriseu 8 mg/60 mg, hårda kapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 kapsel innehåller 8 mg acrivastin och 60 mg pseudoefedrinhydroklorid (motsvarande 49,2 mg pseudoefedrin).

Hjälpämne med känd effekt: 146,8 mg laktosmonohydrat.
För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Kapsel, hård.

Vit, gelatinkapsel, kapselstorlek är ca 16 x 6 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Allergisk rinit.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna och barn över 12 år:

Behandlingsperioden ska vara så kort som möjligt och behandlingen ska avbrytas efter att symtomen har försvunnit.

Det är tillrådligt att begränsa behandlingen till ca 10 dagar, eftersom effekten av pseudoefedrin försvinner i långvarig användning. När slemhinnesvullnaden i de övre luftvägarna har förbättrats, kan behandlingen vid behov fortsätta med endast antihistamin.

Den rekommenderade dosen är 1 kapsel vid behov, upp till 3 gånger om dagen.

Pediatriiska patienter (barn under 12 år):

Säkerheten och effekten av Acriseu-kapslarna hos barn under 12 år har inte fastställts.

Äldre patienter:

Inga skillnader i säkerhet eller effekt har observerats hos äldre patienter i kliniska studier. Acrivastin och pseudoefedrin utsöndras ändå i en betydande omfattning via njurarna, därför kan risken för biverkningar öka för personer över 60 år som med stor sannolikhet kan ha försämrad njurfunktion. Patienterna i denna

åldersgrupp är mera benägna att få biverkningar vid intag av sympatomimetiska läkemedel (se punkt 4,3 och 4.4).

Nedsatt njurfunktion

Användningen av Acriseu-kapslar är kontraindicerat hos patienter med måttligt eller svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance under 50 ml/min eller serum kreatinin över 150 mikromol/l (se punkt 4.3).

Nedsatt leverfunktion

Acriseu-kapslarna har inte undersökts hos patienter med nedsatt leverfunktion.

Administreringsätt

Oralt.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot de aktiva substanserna, triprolidin (en analog av acrivastin) eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Användningen av Acriseu-kapslar är kontraindicerat hos patienter med svår hypertoni eller svår kranskärlssjukdom.

Takyarytmi, glaukom med trång kammarvinkel, urinretention, hypertyreoidism (överaktiv sköldkörtel), tidigare hemorragisk stroke eller andra riskfaktorer som kan öka risken för stroke.

Samtidig användning av preparat som innehåller pseudoefedrin med monoaminoxidashämmare kan ibland höja blodtrycket. Därför är användningen av Acriseu-kapslar kontraindicerat hos patienter som använder eller har använt monoaminoxidashämmare under de 2 föregående veckorna.

Eftersom produkten innehåller pseudoefedrin ska den inte administreras till patienter som behandlas med avsvällande medel (antingen oralt eller nasalt (fenylpropanolamin, fenylefrin, efedrin, oxymetazoline, nafatsoline, etc.).

De aktiva ämnena acrivastin och pseudoefedrin elimineras huvudsakligen via njurarna. Användning av Acriseu-kapslar är kontraindicerat hos patienter med måttligt eller svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance under 50 ml/min eller serum kreatinin över 150 mikromol/l).

4.4 Varningar och försiktighet

Även om pseudoefedrin har inga eller nästan inga blodtryckshöjande effekter hos normotensiva patienter, bör Acriseukapslarna användas med försiktighet hos patienter som använder blodtryckssänkande, tricykliska antidepressiva eller andra sympatomimetika preparat som avsvällande medel, aptithämmande medel, eller amfetaminliknande psykostimulantia. Effekterna av en engångsdos av Acriseu-kapslar till patienter som använder blodtryckssänkande, tricykliska antidepressiva eller andra sympatomimetika bör övervägas innan man påbörjar behandlingen.

Liksom andra sympatomimetika bör Acriseukapslarna användas med försiktighet hos patienter med högt blodtryck, hjärtsjukdom, takyarytmi, cerebrovaskulär sjukdom eller hög risk för sådan, diabetes, hypertyreoidism, förhöjt intraokulärt tryck, förstorad prostatakörtel eller feokromocytom.

Särskild försiktighet bör iakttas hos patienter äldre än 60 år. Försämring av njurfunktionen hos denna patientgrupp medför högre risk för biverkningar i samband med användning av sympatomimetika (se punkt 4.3).

Några fall av ischemisk kolit har rapporterats med pseudoefedrin. Användningen av pseudoefedrin bör avbrytas och man ska söka läkarvård vid plötslig buksmärta, rektal blödning eller andra symtom på ischemisk kolit.

Sällsynta fall av posterior reversibel encefalopati (PRES) och reversibelt cerebralt vasokonstriktionssyndrom (RCC) har rapporterats vid användning av sympatomimetika såsom pseudoefedrin. Deras symptom är bland annat plötslig insjuknande i svår huvudvärk, illamående, kräkningar och synstörningar. De flesta fall förbättras och lindras inom några dagar med lämplig behandling. Användningen av Acriseukapslar bör avbrytas omedelbart och patienten bör utan dröjsmål söka läkarvård, om några tecken eller symtom på PRES- eller RCVS-syndrom utvecklas.

Försiktighet bör även iakttas vid behandling av patienter som använder kärksammandragande läkemedel såsom bromocriptine, pergolid, lisuride, kabergoline, ergotamin eller dihydroergotamin, på grund av ökad risk för ergotism.

Perioperativ akut hypertoni kan uppstå när flyktiga halogenerade anestetika används samtidigt med indirekt verkande sympatomimetika. Därför rekommenderas det att avbryta Acriseukapselbehandling 24 timmar före anestesi vid planerad operation. Dessutom kan samtidig användning av halogenerade anestetika orsaka eller förvärra ventrikulära arytmier (se punkt 4.5).

Pseudoefedrinet i Acriseukapslarna ger ett positivt resultat vid idrottares dopingstester.

Missbruk och beroende

Det finns ingen information som tyder på missbruk eller beroende av acrivastin. Liksom andra preparat som stimulerar centrala nervsystemet kan missbruk av pseudoefedrin vara möjligt och överdosering kan orsaka toxicitet. Kontinuerlig användning kan leda till tolerans och risken för överdosering ökar. Vid plötsligt upphörande av behandlingen kan depression förekomma.

Patienter med sällsynt ärftlig laktosintolerans, fullständig total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption bör inte använda detta läkemedel.

Ischemisk optikusneuropati

Fall av ischemisk optikusneuropati har rapporterats med pseudoefedrin. Användningen av pseudoefedrin ska avbrytas vid plötslig synförlust eller försämrad synskärpa som skotom.

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Samtidig användning av Acriseukapslar med följande ämnen kan öka blodtrycket:

- Monoaminoxidashämmare (se punkt 4.3)
- Ämnen som stör metabolismen av sympatomimetiska aminer, såsom oxazolidinon-antibiotika, till exempel linezolid
- Sympatomimetiska ämnen (såsom avsvällande medel, tricykliska antidepressiva, hungerdämpande preparat och amfetaminliknande psykostimulantia (se punkt 4.4))

- Vasokonstriktormedel (såsom bromocriptine, pergolide, lisuride, kabergoline, ergotamin eller dihydroergotamin (se punkt 4.4))
- Halogenerade anestetika (se punkt 4.4).

Dessutom kan samtidig användning av halogenerade anestetika orsaka eller förvärra venoarytmier (se punkt 4.4).

Effekten av blodtrycksmediciner som förändrar sympatisk aktivitet kan delvis vändas av akrivastin och pseudoefedrin, t.ex. bretylium, betanidin, guanetidin, debrisoquin, metyldopa och α - och β -adrenerga blockerande medel (se punkt 4.4).

Behandling med Acriseukapslar bör avbrytas 48 timmar före hudprickprovet (allergier) för att undvika en effekt på resultaten.

Effekten av en extern pacemaker kan förstärkas om pseudoefedrin används i kombination med digitalis. Administrering av läkemedlet till patienter med pacemaker och som använder digitalis bör undvikas.

Antacida och protonpumpshämmare ökar absorptionshastigheten för pseudoefedrin, medan kaolin minskar det.

Samtidig användning av Acriseu-kapslar med alkohol eller andra ämnen som påverkar det centrala nervsystemet kan stärka deras CNS-depressiva effekt.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns begränsad information om effekterna av användningen av acrivastin och pseudoefedrin under graviditeten. Systemisk administrering av acrivastin och pseudoefedrin ensam eller i kombination resulterade inte i teratogena effekter i reproduktionsstudier hos djur (se punkt 5.3).

Acrivastin och pseudoefedrin bör inte användas under graviditet om inte nyttan för modern överväger den potentiella skadan på fostret.

Amning

Det finns ingen information om den potentiella koncentrationen av acrivastin i bröstmjölk efter administrering av Acrivastin och pseudoefedrin. Pseudoefedrin utsöndras i bröstmjölk i små mängder (ungefär 0,5–0,7 % av en enskild dos pseudoefedrin hos mamman utsöndras i bröstmjölk inom 24 timmar). Risken för ammade spädbarn kan inte uteslutas.

Läkaren bör överväga om att avbryta amning, eller att avbryta moderns acrivastin- och pseudoefedrinbehandling, efter att ha övervägt fördelarna med amningen för barnet och nyttan av Acriseubehandlingen för modern.

Fertilitet

Administrering av acrivastin och pseudoefedrin, antingen ensam eller i kombination, försämrade inte fertiliteten i fertilitetsstudier hos djur (se punkt 5.3).

Det finns ingen erfarenhet av effekterna av acrivastin och pseudoefedrin på fertiliteten hos människor.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Olika individer reagerar på olika sätt vid medicinering. Försiktighet bör emellertid iakttas vid aktiviteter som kräver särskild reaktionsförmåga, såsom att köra bil eller använda maskiner, tills patientens individuella svar på läkemedlet är känt.

Patienterna bör rådas att inte utföra uppgifter som kräver särskild reaktivitet under påverkan av alkohol eller andra medel som påverkar det centrala nervsystemet. Samtidig användning av Acriseukapslar kan hos vissa personer försämra reaktionsförmågan hos vissa patienter.

4.8 Biverkningar

Information om klinisk användning

Frekvenserna för biverkningar definieras enligt följande indelning:

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).

Immunsystemet

Mindre vanliga: överkänslighetsreaktioner från hudutslag till anafylax.

Psykiska störningar

Mindre vanliga: agitation, rastlöshet, hallucinationer.

Ingen känd frekvens: ångest.

Centrala och perifera nervsystemet

Mycket vanliga: sömnlighet.

Vanliga: yrsel; nervositet; sömnstörningar, inklusive sömnlöshet.

Mindre vanliga: encefalopatisyndrom (posterior reversible encephalopathy eller PRES)/övergående cerebralt vasokonstriktionssyndrom (reversible cerebral vasoconstriction syndrom eller RCVS).

Ingen känd frekvens: huvudvärk, tremor.

Hjärtat

Sällsynta: takykardi, hjärtklappning.

Blodkärl

Sällsynta: ökning av blodtrycket.

Magtarmkanalen

Vanliga: muntorrhet uttorkning, illamående, kräkningar.

Ingen känd frekvens: ischemisk kolit

Hud och subkutan vävnad

Mindre vanliga: akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP), allergisk dermatit, utslag.

Njurar och urinvägar

Mindre vanliga: dysuri, urinretention.

Ögon

Ingen känd frekvens: ischemisk optikusneuropati.

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 och tecken

Det finns endast lite erfarenhet av överdosering av Acriseukaplar. Som andra andningsstimulerande preparat kan symtom och tecken av överdosering vara irritabilitet, rastlöshet, tremor, konvulsion, hjärtklappning, ökning av blodtryck och svårigheter att urinera.

Acrivastin administrerades till 25 patienter upp till 1200 mg/dag dagligen. Symtom och tecken (gastrointestinala störningar, huvudvärk och dåsighet) inträffade inte alls eller symptomen var lindriga.

Behandling

Behandling av överdosering skall vara symtomatisk och stödjande.

Behandling av överdosering utförs enligt klinisk indikation eller enligt rekommendationerna från Giftinformationscentret.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: medel vid nässjukdomar, avsvällande medel, perorala, ATC-kod: R01BA52

Verkningsmekanism

Acrivastin är en potent konkurrerande H₁receptorantagonist som inte har några betydande antikolinerga effekter. Läkemedlet penetrerar dåligt till centrala nervsystemet. Acrivastin lindrar symtom vid tillstånd som anses orsakas helt eller delvis av histaminfrisättning.

Pseudoefedrin har en direkt och indirekt sympatomimetisk effekt, och lindrar effektivt om de övre luftvägarna är täppta. Pseudoefedrin orsakar inte takykardi och påverkar inte till systolisk ökning av blodtrycket lika starkt som efedrin. Det stimulerar inte heller det centrala nervsystemet lika kraftfullt.

Farmakodynamisk effekt

När vuxna har fått en 8 mg oral engångsdos acrivastin, börjar effekten (enligt definitionen förmågan att upphäva histamininducerade knölar och rodnad) efter cirka 30 minuter, så att den bästa effekten på den uppfammande rodnaden sker efter 90 minuter och effekten på knölar är starkast efter 2 timmar. Även om effekten efter detta långsamt försämras, har medicinen uppenbart en betydande antihistamineffekt inom 12 timmar av intaget.

Symtom på allergisk rinit lindras inom en timme när läkemedlet tas systemiskt.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Acrivastin absorberas bra från mag-tarmkanalen. När friska vuxna volontärer fick en enda 8 mg dos acrivastin och en 60 mg pseudoefedrin, uppnåddes maximal plasmakoncentration av acrivastin cirka 1,5 timmar efter intaget av läkemedlet. T_{max} av pseudoefedrin uppnås cirka 2 timmar efter dosen.

Distribution

När friska vuxna volontärer fick en enda dos 8 mg acrivastin och en 60 mg pseudoefedrin, maximal plasmakoncentration av acrivastin är cirka 150 ng/ml och för pseudoefedrin 180 ng/ml.

Metabolism och eliminering

När friska vuxna volontärer fick en enda dos 8 mg acrivastin och 60 mg pseudoefedrin, var halveringstiden i plasma för acrivastin cirka 1,5 timmar och för pseudoefedrin ca 5,5 timmar (pH för urin förblev mellan 5,0–7,0). Ackumulering har inte observerats när acrivastin administrerades i upprepade doser under sex dagar. Förurning av urin förkortade halveringstiden för pseudoefedrin betydligt, medan alkalisering förlängde den.

Av den radiomärkta dosen som administrerades till studiedeltagare utsöndrades 84 % i urinen inom 3 dagar: Av denna mängd transporterades 80 % i urinen under de första 12 timmarna i huvudsak som oförändrad acrivastin. 13 % av dosen utsöndrades i fäces. Från humant plasma och urin har man identifierat en metabolit, där acrivastins akrylsyra-sidokedja har förkortats. Cirka en sjundedel av den administrerade dosen som utsöndras i urinen består av denna metabolit.

Både acrivastin och dess huvudmetabolit elimineras främst via njurarna.

Pseudoefedrin metaboliseras i lever genom N-demetylation delvis till norpseudoefedrin, som är en aktiv metabolit. Pseudoefedrin och dess metabolit utsöndras i urinen; 55 till 75 % av dosen utsöndrades i oförändrad form. Urinutsöndringen accelereras om urinens surhet ökar, och i omvänd ordning: saktar ner, om urinens pH stiger.

Särskilda populationer

Pediatrik population

Se punkt 4.2.

Äldre

Se punkterna 4.2 och 4.4.

Nedsatt njurfunktion

Se punkt 4.3.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I en tre-månaders toxicitetsstudie som utfördes på råttor och hundar med en kombination av acrivastin och pseudoefedrin fanns det inga bevis för additiva eller synergistiska effekter. De behandlingsrelaterade effekterna liknade de som rapporterades med enbart pseudoefedrin.

Cancerframkallande/mutagenesis

Resultaten av omfattande tester indikerar att varken acrivastin eller pseudoefedrin är mutagena för människor.

Acrivastin

Acrivastin var inte cancerframkallande vid långsiktiga studier på råttor och möss.

Pseudoefedrin

Det finns otillräckligt med data för att utvärdera cancerframkallande effekter av pseudoefedrin.

Toxicitet

I en reproduktionsstudie på råttor påverkade kombinationen av acrivastin och pseudoefedrin 20:100 mg/kg /dag (ungefär 6,7 gånger den dagliga dosen av pseudoefedrin hos vuxen mg/m²) inte manlig fertilitet vid cirka 4/20 mg /kg/dag (1,3 gånger dosen av pseudoefedrin jämfört med vuxen mg /m² daglig dos av pseudoefedrin) i kvinnlig fertilitet. Kombinationsterapin påverkade inte utvecklingen eller reproduktionsförmågan i F1-generationen eller utveckling och överlevnad av F2-generationen.

I embryo-fosterutvecklingsstudier orsakade kombinationsbehandling med acrivastin och pseudoefedrin i råttor vid orala doser av 30: 150 mg/kg/dag (ungefär 10 gånger den dagliga dosen av pseudoefedrin hos vuxna mg/m²) och hos kaniner med 20:100 mg/kg/dag (ungefär 13 gånger dosen av pseudoefedrin jämfört med den vuxna mg/m² dagliga dosen av pseudoefedrin) inte signifikanta effekter. Antal implantationer minskade och förekomsten av skelettförändringar ökade något, vilket ansågs förorsakat av föräldrarnas toxicitet. I peri- och postnatalstudier hos råttor med användning av acrivastin i kombination med pseudoefedrin reducerades ungas överlevnad, och behandlingen förknippades med emotoxicitet av minst 9:45 mg/kg/dag acrivastin/pseudoefedrin. Dessa effekter tillskrevs främst kombinationsterapin med pseudoefedrin, eftersom effekterna inte har observerats med endast acrivastin 100 mg/kg/dag. Inga effekter observerades vid 3:15 mg/kg/dag acrivastin/pseudoefedrin-kombinationsterapi (motsvarande den rekommenderade mg/m² dagliga dosen av pseudoefedrin hos vuxna).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat
Natriumstärkelseglykolat
Magnesiumstearat
Gelatin
Titandioxid (E171)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras under 30 °C.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

24, 48 och 96 kapslar i blisterförpackningar (PVC/PVDC/aluminium blisterförpackning).

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orifarm Generics A/S
Energivej 15
DK-5260 Odense S
Danmark
info@orifarm.com

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

38126

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännandet: {DD.MM.YYYY}

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

13.09.2023