

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Histec 10 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 10 mg setiritsiinidihydrokloridia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: laktoosimonohydraatti (101,8 mg/tabl.).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Valkoinen, pyöreä, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, jossa kohokuvio ”A” toisella puolella ja jakourre toisella puolella. Halkaisija 7,9–8,3 mm. Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Aikuiset ja vähintään 6-vuotiaat lapset:

- setiritsiini on tarkoitettu lievittämään kausiluonteiseen ja ympärivuotiseen allergiseen nuhaan liittyviä nenä- ja silmäoireita
- setiritsiini on tarkoitettu kroonisen idiopaattisen urtikarian oireiden hoitoon.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

10 mg kerran vuorokaudessa (1 tabletti).

Iäkkäät : tiedot viittaavat siihen, ettei iäkkäiden potilaiden annostusta tarvitse pienentää, jos heidän munuaisensa toimivat normaalisti.

Munuaisten vajaatoiminta:

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavista ei ole tietoja tehon ja turvallisuuden suhteen dokumentoimiseksi. Koska setiritsiini eliminoituu lähinnä munuaisten kautta (ks. kohta 5.2), antoväliä on muutettava yksilöllisesti munuaisten toiminnan mukaisesti, jos potilaalle ei ole muita hoitovaihtoehtoja. Katso annostusohjeet seuraavasta taulukosta ja muuta annosta sen mukaisesti. Jotta annostus voidaan määrittellä tämän annostustaulukon avulla, potilaan kreatiinipuhdistuma ml/min (CL_{cr}) on arvioitava. CL_{cr} -arvo (ml/min) voidaan arvioida seerumin kreatiniiniarvon (mg/dl) perusteella seuraavan laskukaavan avulla:

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

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavien aikuispotilaiden annoksen muuttaminen

Potilasryhmä	Kreatiinipuhdistuma	Annostus ja antoväli
--------------	---------------------	----------------------

	(ml/min)	
Normaali	≥ 80	10 mg kerran vuorokaudessa
Lievä	50–79	10 mg kerran vuorokaudessa
Keskivaikea	30–49	5 mg kerran vuorokaudessa
Vaikea	< 30	5 mg joka toinen vuorokausi
Loppuvaiheen munuaissairaus tai dialyysihoitoa saavat potilaat	< 10	vasta-aiheinen

Maksan vajaatoiminta: jos potilaalla on pelkästään maksan vajaatoiminta, annostusta ei tarvitse muuttaa.

Maksan ja munuaisten vajaatoiminta : annostuksen muuttamista suositellaan (ks. edellä, Munuaisten vajaatoiminta).

Pediatriset potilaat

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

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

Tablettivalmistetta ei pidä käyttää alle 6-vuotiaille lapsille, koska tämä lääkemuoto ei mahdollista tarvittavia annosmuutoksia.

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

Antotapa

Tabletin nielemisen yhteydessä on juotava lasillinen nestettä.

4.3 Vasta-aiheet

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

Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavan kreatiniinipuhdistuma on alle 10 ml/min.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

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

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

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.

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

Pediatriset potilaat:

Kalvopäällysteisiä tabletteja 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 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 koneiden käyttökykyyn

Ajokyvyn, univiiveen ja kokoonpanolinjalla tehdyn työsuorituksen objektiiviset mittaukset eivät osoittaneet suositellulla annoksella 10 mg olevan kliinisesti merkitseviä vaikutuksia. Jos potilaalla kuitenkin ilmenee uneliaisuutta, hänen on pidättäydyttävä moottoriajoneuvon ajamisesta, mahdollisesti vaaraa aiheuttavista toimista ja koneiden käytöstä. Suositusannosta ei saa ylittää, ja potilaan vaste lääkehoitoon on huomioitava.

4.8 Haittavaikutukset

Kliiniset tutkimukset

Kliiniset tutkimukset ovat viitanneet siihen, että setiritsiini aiheuttaa suositusannoksina käytettäessä

vähäisiä haitallisia keskushermostovaikutuksia, kuten uneliaisuutta, uupumusta, heitehuimausta ja päänsärkyä. Muutamissa tapauksissa on ilmoitettu paradoksista keskushermoston stimulaatiota.

Vaikka setiritsiini on selektiivinen perifeeristen H₁-reseptorien 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 ja bilirubiiniarvojen suurenemista, on raportoitu. Tällaiset vaikutukset häviävät useimmiten setiritsiinihydrokloridihoidon lopettamisen jälkeen.

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

Haittavaikutus (WHO-ART)	Setiritsiini 10 mg (n = 3 260)	Lume (n = 3 061)
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		
Uupumus	1,63 %	0,95 %
Hermosto		
Heitehuimaus	1,10 %	0,98 %
Päänsärky	7,42 %	8,07 %
Ruoansulatuselimistö		
Vatsakipu	0,98 %	1,08 %
Suun kuivuminen	2,09 %	0,82 %
Pahoinvointi	1,07 %	1,14 %
Psyykkiset häiriöt		
Uneliaisuus	9,63 %	5,00 %
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		
Nielutulehdus	1,29 %	1,34 %

Vaikka uneliaisuus oli tilastollisesti yleisempää kuin lumelääkkeen yhteydessä, se oli useimmiten lievää tai keskivaiketta. 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 = 1 656)	Lume (n = 1 294)
Ruoansulatuselimistö: ripuli	1,0 %	0,6 %
Psyykkiset häiriöt: uneliaisuus	1,8 %	1,4 %
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina: nuha	1,4 %	1,1 %

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat: uupumus	1,0 %	0,3 %
---	-------	-------

Myyntiintulon jälkeen tehdyt havainnot

Kliinisissä tutkimuksissa raportoitujen ja edellä lueteltujen haittavaikutusten lisäksi myyntiintulon jälkeen on raportoitu seuraavia haittavaikutuksia. Arviot esiintymistiheydestä (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), perustuvat valmisteen myyntiintulon jälkeen tehtyihin havaintoihin.

Veri ja imukudos:

hyvin harvinainen: trombosytopenia.

Immuunijärjestelmä:

harvinainen: yliherkkyys.

hyvin harvinainen: anafylaktinen sokki.

Aineenvaihdunta ja ravitsemus:

tuntematon: lisääntynyt ruokahalu.

Psyykkiset häiriöt:

melko harvinainen: agitaatio.

harvinainen: aggressiivisuus, sekavuus, masennus, aistiharhat, unettomuus.

hyvin harvinainen: nykimisoire.

tuntematon: itsemurha-ajatukset, painajaisunet.

Hermosto:

melko harvinainen: parestesiat.

harvinainen: kouristukset

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

tuntematon: muistin menetys, muistin heikkeneminen.

Silmät:

hyvin harvinainen: mukautumishäiriöt, näön sumeneminen, silmän kiertoliike.

Kuulo ja tasapainoelin:

tuntematon: kierto huimaus.

Sydän:

harvinainen: takykardia.

Ruoansulatuselimistö:

melko harvinainen: ripuli.

Maksaja sappi:

harvinainen: maksan toiminnan poikkeavuudet (transaminaasiarvojen, alkalisen fosfataasin arvojen, gammaglutamyyliitransferaasiarvojen ja bilirubiiniarvojen suureneminen).

tuntematon: hepatiitti.

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

tunteeton: nivelkipu

Munuaiset ja virtsatiet:

hyvin harvinainen: dysuria, kastelu.

tunteeton: virtsaumpi.

Yleisireet 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.

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

Hoito

Setiritsiiniä ei tunneta spesifistä vastavaikuttajaa.

Yliannostuksen yhteydessä suositellaan oireenmukaista tai elimistön toimintaa tukevaa hoitoa.

Mahahuuhtelua voidaan harkita, jos lääkkeen nielemisestä on kulunut vasta vähän aikaa.

Setiritsiini ei poistu elimistöstä tehokkaasti dialyysin avulla.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Piperatsiini johdokset, ATC-koodi R06AE07.

Vaikutusmekanismi

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

olevaan affiniteettiin muihin kuin H₁-reseptoreihin.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Setiritsiinillä on osoitettu olevan sen H₁-antagonistisen vaikutuksen lisäksi allergiaa lievittäviä vaikutuksia: kerran tai kaksi kertaa vuorokaudessa annettuina 10 mg:n annoksina se estää eosinofiilien loppuvaiheen aktivoitumista atooppisten potilaiden ihosta ja silmän sidekalvossa, kun heidät altistettiin allergeenille.

Kliininen teho ja turvallisuus

Terveille vapaaehtoisille tehdyt tutkimukset osoittivat, että annoksina 5 mg ja 10 mg annettu setiritsiini estää huomattavasti paukamien muodostumista ja ihon punoitusreaktioita, jotka aiheutuvat ihon hyvin suuresta histamiinipitoisuudesta, mutta vastaavuussuhdetta tehoon ei ole osoitettu.

Kuusi viikkoa kestäneessä lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa, joka tehtiin 186:lle allergista nuhaa ja samanaikaista lievää tai keskivaikeaa astmaa sairastavalle potilaalle, kerran vuorokaudessa annettu 10 mg:n setiritsiiniannos lievitti nuhaoireita, mutta ei muuttanut keuhkojen toimintaa. Tämän tutkimuksen tulokset tukevat sitä, että setiritsiini on turvallinen lievää tai keskivaikeaa astmaa sairastaville allergiapotilaille.

Lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa seitsemän vuorokauden ajan annetut suuret setiritsiiniannokset 60 mg vuorokaudessa eivät aiheuttaneet tilastollisesti merkitsevää QT-ajan pidentymistä.

Suositteluna 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 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 terveiden elimistössä yksihuippuista.

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

Jakautuminen

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

Biotransformaatio

Setiritsiini ei käy läpi laajaa alkureitin metaboliaa.

Eliminaatio

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

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Setiritsiinin kinetiikka on lineaarinen annoksilla 5–60 mg.

Erityiset potilasryhmät

Munuaisten vajaatoiminta: Lääkkeen farmakokinetiikka oli samankaltainen sekä lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavien (kreatiniinipuhdistuma yli 40 ml/min) että terveiden vapaaehtoisten elimistössä. Keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien elimistössä puoliintumisaika oli pidentynyt kolminkertaiseksi ja puhdistuma oli vähentynyt 70 % terveisiin vapaaehtoiisiin 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 vapaaehtoiisiin verrattuna. Setiritsiini poistuu elimistöstä heikosti hemodialyysin avulla. Keskivaikeaa tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien annostusta on muutettava (ks. kohta 4.2).

Maksan vajaatoiminta: Kroonista maksasairautta (hepatosellulaarinen, kolestaattinen ja biliaarinen kirroosi) sairastaville annetun 10 mg:n tai 20 mg:n setiritsiiniannoksen puoliintumisaika suureni 50 % ja puhdistuma heikkeni 40 % terveisiin vapaaehtoiisiin 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 nuorempiin tutkittaviin verrattuna. Setiritsiinipuhdistuman heikkeneminen näillä iäkkäillä tutkittavilla näytti olevan yhteydessä munuaistoiminnan heikkenemiseen.

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä reproduktiotoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletitydin:

Laktoosimonohydraatti

Maissitärkkelys

Selluloosa, mikrokiteinen

Piidioksidi, kolloidinen, vedetön

Talkki

Magnesiumstearaatti

Tabletin kalvopäällyste:

Hypromelloosi 15cP

Laktoosimonohydraatti

Titaanidioksidi (E171)

Makrogoli 4000

Natriumsitraatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

PVC-alumiiniläpipainopakkaus pahvikotelossa.

6, 10, 30 tai 100 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Corporation
Orionintie 1
02200 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO

17485

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 7.4.2003
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 23.2.2009

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

4.6.2021

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Histec 10 mg tablett, filmdragerad

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller 10 mg cetirizindihydroklorid.

Hjälpämne med känd effekt: laktosmonohydrat (101,8 mg/tab.).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Vit, rund, bikonvex filmdragerad tablett med märkningen "A" på ena sidan och en brytskåra på den andra sidan. Diameter 7,9–8,3 mm. Tabletten kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Vuxna och barn från 6 år:

- cetirizin är avsett för att lindra symptom för ögon och näsa som orsakas av säsongsbunden och året runt förekommande allergisk snuva
- cetirizin är avsett för behandling av symptom för kronisk idiopatisk urtikari.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

10 mg en gång om dygnet (1 tablett).

Äldre: det finns ingen information om att äldre patienter behöver minska på doseringen om deras njurar fungerar normalt.

Nedsatt njurfunktion:

Det finns ingen information att dokumenteras om personer som lider av nedsatt njurfunktion angående effekten och säkerheten. Eftersom cetirizin främst elimineras genom njurarna (se avsnitt 5.2), måste doseringsintervallet justeras individuellt enligt njurarnas funktion, om det inte finns några andra behandlingsmetoder för patienten. Se doseringsinstruktionerna från den underliggande tabellen och ändra dosen enligt den. För att det ska vara möjligt att bestämma dosen från denna doseringstabell, måste patientens kreatininclearance ml/min (CL_{cr}) beräknas. CL_{cr}-värdet (ml/min) kan beräknas enligt serumets kreatininvärde (mg/dl) med följande formel:

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

Förändring av doseringen för vuxna patienter med nedsatt njurfunktion

Patientgrupp	Kreatininclearance (ml/min)	Dosering och doseringsintervall
Normal	≥ 80	10 mg en gång om dygnet
Lindrig	50-79	10 mg en gång om dygnet
Medelsvår	30-49	5 mg en gång om dygnet
Svår	< 30	5 mg vartannat dygn
Slutstadiets njursjukdom eller patienter som får dialysvård	< 10	kontraindicerad

Nedsatt leverfunktion: om patienten endast har nedsatt leverfunktion behöver doseringen inte ändras.

Nedsatt lever- och njurfunktion: det rekommenderas att doseringen ändras (se Nedsatt njurfunktion ovan).

Pediatrik population

Unga över 12 år: 10 mg en gång om dygnet (1 tablett).

6–12-åriga barn: 5 mg två gånger om dygnet (en halv tablett två gånger om dygnet).

Tablettpreparatet ska inte användas för barn under 6 år eftersom denna läkemedelsform inte möjliggör de doseringsförändringar som krävs.

Om en barnpatient har nedsatt njurfunktion bör doseringen ändras individuellt enligt patientens kreatininclearance, ålder och vikt.

Administreringssätt

Tabletten ska sväljas med ett glas vätska.

4.3 Kontraindikationer

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

Kreatininclearance för patienter med svårt nedsatt njurfunktion är under 10 ml/min.

4.4 Varningar och försiktighet

Vid användning av preparatet i en terapeutisk dos samtidigt med alkohol (blodets alkoholkoncentration 0,5 g/l) har det inte påvisats kliniskt märkbara interaktioner. Det rekommenderas ändå försiktighet vid samtidig konsumtion av alkohol.

Cetirizin kan öka risken för urinretention, därför ska patienter med ökad risk för urinretention (t.ex. ryggmärgsskada, prostatahyperplasi) vara försiktiga med läkemedlet. Man ska vara försiktig vid behandling av epilepsipatienter, samt om patienten har en risk för kramper.

Användningen av antihistaminer inhiberar hudresponsen vid allergitester, därför bör man avbryta användningen av läkemedlet (för 3 dygn) innan testet, så att det hinner avlägsnas ur kroppen.

Klåda och/eller nässelutslag kan uppkomma då man slutar användningen av cetirizin, trots att man inte haft dessa symptom före användningen av läkemedlet. I vissa fall kan symptomen vara kraftiga och kräva att behandlingen börjas på nytt. Symptomen borde försvinna efter detta.

Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel:

galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Pediatrik population:

Filmdragerade tabletter rekommenderas inte för behandlingen av barn under 6 år, eftersom nödvändiga dosförändringar inte är möjliga med denna läkemedelsform. För barn i denna ålder rekommenderas cetirizinpreparat som är avsett för barn.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

På basen av cetirizinets farmakokinetiska, farmakodynamiska och toleransegenskaper förväntas inte interaktioner vid användning av detta antihistamin. Vid interaktionsundersökningar för läkemedel har man inte rapporterat om farmakodynamiska eller betydande farmakokinetiska interaktioner, speciellt inte med pseudoefedrin eller teofyllin (400 mg/dygn).

Föda minskar inte absorptionen av cetirizin, trots att absorptionshastigheten minskar.

Konsumtion av alkohol och andra ämnen som dämpar funktionen av det centrala nervsystemet samtidigt med cetirizin kan försämra redan känsliga patienters uppmärksamhet och prestationsförmåga, trots att cetirizin inte förstärker alkoholens effekt (blodets alkoholkoncentration 0,5 g/l).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Information om graviditeters resultat som samlats in prospektivt tyder inte på att cetirizin skulle orsaka toxicitet för modern eller fostret/embryot mer än bakgrundsnivån för prevalensen. I prekliniska undersökningar har man inte upptäckt direkta eller indirekta skadliga effekter på dräktigheten, utvecklingen av fostret eller embryot, förlossningen eller den postnatale utvecklingen. Vid ordinerings av preparatet för gravida kvinnor bör man ändå vara försiktig.

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 tiden mellan intaget av läkemedlet och mätningen. Vid ordinerings av cetirizin för ammande kvinnor bör man vara försiktig.

Fertilitet

Det finns begränsat med information om effekter som påverkar människans fertilitet, men inga problem med säkerheten har upptäckts.

Ingen preklinisk information har lyft fram oroväckande frågor som berör säkerheten av människans fortplantning.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Objektiva mätningar av körförmåga, sömnlätens och monteringsprestation påvisade inga kliniskt märkbara effekter med den rekommenderade dosen 10 mg. Om patienten ändå upplever sömnhet bör patienten hålla sig borta från att framföra fordon, från arbete som möjligtvis orsakar fara samt från användningen av maskiner. Den rekommenderade dosen får inte överskridas, och patientens respons till behandlingen ska uppmärksammas.

4.8 Biverkningar

Kliniska undersökningar

Kliniska undersökningar har hänvisat till att användningen av den rekommenderade dosen av cetirizin orsakar lindriga skadliga effekter på centrala nervsystemet, så som sömnhet, trötthet, yrsel och

huvudvärk. I några fall har man rapporterat om motsägelsefull stimulering av centrala nervsystemet.

Trots att cetirizin är en selektiv antagonist för perifera H₁-receptorer och det saknar nästan helt och hållet antikolinerga effekter, har det rapporterats om enstaka fall av urineringssvårigheter, störningar i ögats ackommodationsförmåga samt muntorrhet.

Det har rapporterats om funktionsstörningar i levern som har varit kopplade med förhöjda leverenzymhalter och bilirubinvärden. Dessa effekter försvinner oftast efter att man slutat cetirizindihydrokloridbehandlingen.

I kontrollerade dubbelblinda kliniska studier jämfördes cetirizin (10 mg om dygnet) med placebo eller med andra antihistaminer i sådana rekommenderade doser som det finns rikligt med säkerhetsinformation om, och över 3 200 patienter utsattes för cetirizin. På basen av dessa kombinerade uppgifter rapporterades att i placebokontrollerade studier där patienterna gavs en dos på 10 mg cetirizin, förekom följande biverkningar hos 1,0 % av patienterna eller mer allmänt:

Biverkning (WHO-ART)	Cetirizin 10 mg (n = 3 260)	Placebo (n = 3 061)
Allmänna symptom och symptom vid administrationsstället		
Trötthet	1,63 %	0,95 %
Centrala och perifera nervsystemet		
Yrsel	1,10 %	0,98 %
Huvudvärk	7,42 %	8,07 %
Magtarmkanalen		
Magsmärtor	0,98 %	1,08 %
Muntorrhet	2,09 %	0,82 %
Illamående	1,07 %	1,14 %
Psykiska störningar		
Sömnighet	9,63 %	5,00 %
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		
Faryngit	1,29 %	1,34 %

Trots att sömnighet var statistiskt sett mera allmänt än vid bruk av placebo, var det oftast lindrigt eller medelsvårt. På basen av andra studier påvisade objektiva tester att de rekommenderade dagliga doserna inte påverkade friska unga frivilliga försökspersoners dagliga sysslor.

Pediatrisk population

Av de barn som deltog i placebokontrollerade kliniska studier och var från 6 månader upp till 12 år gamla, förekom följande biverkningar hos 1 % av patienterna eller mer allmänt:

Biverkning (WHO-ART)	Cetirizin (n = 1 656)	Placebo (n = 1 294)
Magtarmkanalen: diarré	1,0 %	0,6 %
Psykiska störningar: sömnighet	1,8 %	1,4 %
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum: snuva	1,4 %	1,1 %
Allmänna symptom och symptom vid administreringsstället: trötthet	1,0 %	0,3 %

Observationer som gjorts efter att läkemedlet släppts ut på marknaden

Förutom de biverkningar som rapporterats i kliniska studier och nämnts ovan har det rapporterats om följande biverkningar efter att läkemedlet släppts ut på marknaden. Uppskattningar om frekvensen för biverkningarna (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), baserar sig på observationer som gjorts efter att läkemedlet släppts ut på marknaden.

Blodet och lymfsystemet:

mycket sällsynta: trombocytopeni.

Immunsystemet:

sällsynta: överkänslighet.

mycket sällsynta: anafylaktisk chock.

Metabolism och nutrition:

ingen känd frekvens: ökad aptit.

Psykiska störningar:

mindre vanliga: agitation.

sällsynta: aggression, förvirring, depression, hallucinationer, sömnlöshet.

mycket sällsynta: ofrivilliga ryckningar.

ingen känd frekvens: självmordstankar, mardrömmar.

Centrala och perifera nervsystemet:

mindre vanliga: parestesi.

sällsynta: kramper.

mycket sällsynta: dysgeusi, svimning, darrningar, dystoni, dyskinesi.

ingen känd frekvens: minnesförlust, försämring av minnet.

Ögon:

mycket sällsynta: ackommodationsstörningar, dimsyn, okulogyr kris.

Öron och balansorgan:

ingen känd frekvens: rotatorisk yrsel.

Hjärtat:

sällsynta: takykardi.

Magtarmkanalen:

mindre vanliga: diarré.

Lever och gallvägar:

sällsynta: störningar i leverns funktion (förhöjda värden av transaminas, alkaliskt fosfatas, gamma-glutamyltransferas och bilirubin).

ingen känd frekvens: hepatit.

Hud och subkutan vävnad:

mindre vanliga: klåda, utslag.

sällsynta: nässelutslag.

mycket sällsynta: angioneurotiskt ödem, fixt läkemedelsutslag.

ingen känd frekvens: akut generaliserad exantematös pustulos.

Muskuloskeletala systemet och bindväv:

ingen känd frekvens: ledsmärta.

Njurar och urinvägar:

mycket sällsynta: dysuri, sängvätning.
ingen känd frekvens: urinretention.

Allmänna symptom och symptom vid administreringsstället:

mindre vanliga: kraftlöshet, illamående.
sällsynta: svullnad.

Undersökningar:

sällsynta: viktökning.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Det har rapporterats om kraftig klåda och/eller nässelutslag då man slutat cetirizinbehandlingen.

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

Symptom

Symptom som uppkommit efter överdosering av cetirizin har främst varit kopplade med effekter på centrala nervsystemet eller antikolinerga effekter.

Rapporterade biverkningar efter ett minst fem gånger så stort intag som den rekommenderade dagliga dosen är: förvirring, diarré, yrsel, trötthet, huvudvärk, illamående, pupillutvidgning, klåda, rastlöshet, sedation, sömnhet, dåsigthet, takykardi, darrningar och urinretention.

Vård

Man känner inte till någon specifik antagonist för cetirizin.

Vid överdosering rekommenderas vård av symptomen eller vård som stöder kroppens funktion.

Magsköljning kan övervägas ifall det gått en kort tid efter att läkemedlet svaldes.

Cetirizin avlägsnas inte effektivt ur kroppen med hjälp av dialys.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Piperazinderivat, ATC-kod: R06AE07.

Verkningsmekanism

Cetirizin är en metabolit av hydroxizin. Den är en stark och selektiv blockerare av perifera H₁-receptorer. *In vitro*-undersökningar om läkemedlets bindande till receptorer tydde inte på mätbar affinitet till andra än H₁-receptorer.

Farmakodynamisk effekt

Förutom den antagonistiska effekten på H₁-receptorer har cetirizin bevisats att ha allergilindrande effekter: doser på 10 mg som tas en eller två gånger om dygnet hindrar slutskedets aktivering av eosinofiler i huden hos patienter med atopisk hud och i ögats binhinna, då patienterna utsattes för allergener.

Klinisk effekt och säkerhet

Undersökningar som gjorts på friska frivilliga visade att cetirizin som tas i doser på 5 mg och 10 mg förhindrar märkbart uppkomsten av svullnader och hudens rodnadsreaktioner som orsakas av hudens väldigt stora histaminkoncentration, men ingen korrelation med effekten har påvisats.

I en sex veckor lång placebokontrollerad undersökning som gjordes för 186 patienter med allergisk snuva och samtidig lindrig eller medelsvår astma gavs en gång om dygnet en cetirizindos på 10 mg. Symptom för snuva lindrades men lungornas funktion ändrades inte. Undersökningens resultat stöder det att cetirizin är ofarligt för allergipatienter med lindrig eller medelsvår astma.

I en placebokontrollerad undersökning där cetirizin under sju dygn gavs i stora 60 mg doser, orsakades inte en statistiskt signifikant förlängning av QT-tiden.

Cetirizin som ges enligt den rekommenderade dosen har påvisats underlätta livskvalitén hos patienter som lider av säsongsmässig eller året runt förekommande allergisk snuva.

Pediatrik population

I en undersökning som gjordes med barn (5–12-åringar) och som tog 35 dagar, upptäcktes inte att det skulle ha utvecklats någon tolerans mot cetirizinets antihistaminverkan (försvinnande av hudens svullnader och rodnad). När cetirizinbehandlingen avslutas efter flera administreringsgångar, återkommer hudens normala reaktioner mot histamin inom tre dygn.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Halten i plasmans steady state är ca 300 ng/ml och det nås inom $1,0 \pm 0,5$ timmar. Farmakokinetiska variablers så som plasmans maximala koncentration (C_{max}) och AUC-värdets fördelning var unimodal hos friska.

Föda minskar inte absorptionen av cetirizin, men absorptionshastigheten minskar. Biotillgängligheten för cetirizin som ges som lösning, kapslar och tabletter är liknande.

Distribution

Distributionsvolymen är 0,50 l/kg. $93 \pm 0,3$ % av cetirizin binds till plasmans proteiner. Cetirizin ändrar inte warfarinets bindande till proteiner.

Metabolism

Cetirizin genomgår inte en omfattande första-passage-metabolism.

Eliminering

Den terminala halveringstiden är ca 10 timmar, och man har inte upptäckt att cetirizin ansamlas i kroppen då det ges 10 mg/dygn under tio dagar. Ungefär två tredjedelar av dosen utsöndras oförändrat i urinen.

Linjäritet/icke-linjäritet

Cetirizinets kinetik är linjär med doserna 5–60 mg.

Speciella patientgrupper

Nedsatt njurfunktion: Läkemedlets farmakokinetik var liknande för både personer som har lindrigt

nedsett njurfunktion (kreatininclearance över 40 ml/min) och för friska frivilliga personer. Halveringstiden för personer som har medelsvårt nedsett njurfunktion var tre gånger längre än normalt, och clearance hade minskat med 70 % jämfört med de friska frivilliga personernas. För patienter som ges hemodialysbehandling (kreatininclearance under 7 ml/min) och som gavs en 10 mg cetirizindos oralt var halveringstiden tre gånger längre än normalt och kreatininclearance minskade med 70 % jämfört med de friska frivilliga. Cetirizin avlägsnas dåligt från kroppen med hjälp av hemodialys. Doseringen för patienter med medelsvårt eller svårt nedsett njurfunktion bör ändras (se avsnitt 4.2).

Nedsatt leverfunktion: För personer som lider av en kronisk leversjukdom (hepatocellulär, kolestatisk eller biliär cirros) ökade halveringstiden med 50 % och clearance minskade med 40 % jämfört med friska frivilliga då man gav personerna en engångsdos på 10 mg eller 20 mg cetirizin.

En förändring av dosen är endast nödvändig då patienten har både nedsett lever- och njurfunktion.

Äldre: Då man gav 16 äldre patienter en oral engångsdos på 10 mg, var halveringstiden ca 50 % längre och clearance 40 % mindre jämfört med yngre som undersöktes. Försämringen av cetirizinclearancen hos dessa äldre patienter som undersöktes visade sig ha ett samband med försämring av njurarnas funktion.

Pediatrisk population: Halveringstiden för cetirizin var ungefär 6 timmar för barn i åldern 6–12, och för barn i åldern 2–6 var halveringstiden 5 timmar. För 6–24 månader gamla dibarn och småbarn var halveringstiden 3,1 timmar.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Resultat från konventionella undersökningar som berör säkerhetsfarmakologi, toxicitet som orsakas av upprepad exponering, gentoxicitet, karcinogenicitet och reproduktionstoxicitet visade inte några särskilda risker för människan.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärnan:

Laktosmonohydrat

Majsstärkelse

Cellulosa, mikrokristallin

Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri

Talk

Magnesiumstearat

Tablettens filmdragering:

Hypromellos 15cP

Laktosmonohydrat

Titandioxid (E171)

Makrogol 4000

Natriumcitrat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC-aluminiumblisterförpackning i pappkartong.

6, 10, 30 eller 100 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orion Corporation
Orionvägen 1
FI-02200 Esbo
Finland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

17485

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 7.4.2003

Datum för den senaste förnyelsen: 23.2.2009

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

4.6.2021