

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Histec 10 mg imeskelytabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi imeskelytabletti sisältää 10 mg setiritsiinidihydrokloridia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Imeskelytabletti.

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

Imeskelytabletin voi jakaa yhtä suuriksi annoksiksi.

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 imeskelytabletti).

Erityisryhmät

Iäkkäät

Tiedot viittaavat siihen, ettei iäkkään annostusta tarvitse pienentää, jos hänen munuaisensa toimivat normaalisti.

Munuaisten vajaatoiminta: Saatavilla ei ole tutkimustietoa setiritsiinin tehon ja turvallisuuden suhteesta potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta. Koska setiritsiini eliminoituu pääasiassa munuaisteitse (ks. kohta 5.2), antoväliä on muutettava yksilöllisesti munuaistoiminnan mukaisesti, jos potilaalle ei ole muita hoitovaihtoehtoja. Muuta annosta seuraavan taulukon mukaisesti. Annostustaulukon käyttö edellyttää potilaan kreatiniinipuhdistuman (CL_{cr} , ml/min) arvioimista. CL_{cr} -arvo (ml/min) voidaan arvioida seerumin kreatiniiniarvon (mg/dl) perusteella seuraavalla laskukaavalla:

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

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavien aikuispotilaiden annoksen muuttaminen

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

Maksan vajaatoiminta: Jos potilaalla on yksinomaan maksan vajaatoiminta, annosta ei tarvitse muuttaa.

Sekä maksan että munuaisten vajaatoiminta: Annoksen muuttamista suositellaan (ks. edellä alakohta keskivaikea tai vaikeaa munuaisten vajaatoiminta).

Pediatriset potilaat

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

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

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

Antotapa

Imeskelytablettia imeskellään suussa, kunnes se on liennut. Imeskelytabletin voi ottaa joko veden kanssa tai ilman vettä.

4.3 Vasta-aiheet

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

Vaikea munuaisten vajaatoiminta, jossa kreatiniinipuhdistuma on alle 10 ml/min.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Kun valmistetta on käytetty hoitoannoksina, yhteiskäyttö alkoholin (veren alkoholipitoisuus 0,5 g/l) kanssa ei ole aiheuttanut kliinisesti merkitseviä yhteisvaikutuksia. Tästä huolimatta varovaisuutta suositellaan käytettäessä alkoholia samanaikaisesti.

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

Varovaisuutta suositellaan, jos potilaalla on epilepsia tai kouristusriski.

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.

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

Pediatriset potilaat

Imeskelytablettia ei suositella alle 6-vuotiaiden lasten hoitoon, koska tätä lääkemuotoa käytettäessä annosta ei voida muuttaa asianmukaisesti.

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Setiritsiinin farmakokineettisten, farmakodynaamisten ja siedettävyyssominaisuuksien perusteella tämän antihistamiinin käytön yhteydessä ei odoteta esiintyvän yhteisvaikutuksia. Tehdyissä lääkeyhteisvaikutustutkimuksissa ei itse asiassa ilmoitettu 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, 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 moottoriajoneuvon ajamisesta, mahdollisesti vaaraa aiheuttavista toimista ja koneiden käytöstä. Suositusannosta ei saa ylittää, ja potilaan vaste lääkehoitoon on huomioitava.

4.8 Haittavaikutukset

Kliiniset tutkimukset

Kliinisten tutkimusten mukaan setiritsiinin suositusannostus aiheuttaa vähäisiä haitallisia keskushermostovaikutuksia, kuten uneliaisuutta, uupumusta, heitehuimausta ja päänsärkyä. Joissakin tapauksissa on ilmoitettu paradoksaalista keskushermoston stimulaatiota.

Vaikka setiritsiini on perifeeristen H₁-reseptorien selektiivinen antagonisti eikä sillä ole juuri lainkaan antikolinergistä vaikutusta, yksittäistapauksissa on ilmoitettu virtsaamisvaikeuksia, silmän mukautumiskyvyn häiriötä ja suun kuivumista.

Joillakin potilailla on ilmoitettu maksan toiminnan poikkeavuuksia, joihin on liittynyt maksaentsyymipitoisuuksien suurenemista ja niiden yhteydessä bilirubiiniarvon suurenemista. Tällaiset vaikutukset häviävät useimmiten, kun setiritsiinihoito lopetetaan.

Kontrolloiduissa kliinisissä kaksoissokkotutkimuksissa setiritsiiniä on verrattu lumelääkkeeseen tai muihin antihistamiineihin suositusannostuksena (10 mg/vrk), josta on saatavana mitattavia turvallisuustietoja. Tutkimuksissa setiritsiiniä on saanut yli 3 200 tutkittavaa.

Näiden lumelääkekontrolloitujen tutkimusten yhdistettyjen tulosten perusteella seuraavia haittatahtumia ilmoitettiin vähintään 1,0 prosentilla 10 mg setiritsiiniä saaneista:

Haittatapahtuma (WHO-ART)	Setiritsiini 10 mg (n = 3 260)	Lume (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 uneliaisuutta esiintyi setiritsiiniä saaneilla tilastollisesti enemmän kuin lumelääkettä saaneilla, se oli useimmiten lievää tai keskivaikeaa. Muissa tutkimuksissa objektiiviksi osoitettujen testien mukaan suositeltu vuorokausiannos ei vaikuttanut terveiden nuorten tutkittavien tavanomaisiin päivittäisiin toimiin.

Pediatriset potilaat

Lumelääkekontrolloituja kliinisiä tutkimuksia on tehty lapsille, joiden ikä vaihteli 6 kuukaudesta 12 vuoteen. Heistä vähintään 1 %:lla esiintyi seuraavia lääkkeeseen liittyneitä haittavaikutuksia:

Haittavaikutus (WHO-ART)	Setiritsiini (n = 1 656)	Lume (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 %

Markkinoilletulon jälkeiset kokemukset

Kliinisissä tutkimuksissa ilmoitettujen ja edellä lueteltujen haittavaikutusten lisäksi markkinoilletulon jälkeen on ilmoitettu jäljempänä mainittuja haittavaikutuksia.

Haittavaikutukset on lueteltu MedDRA-elinjärjestelmittäin ja esiintymistiheyksittäin, joiden arvio perustuu valmisteen markkinoilletulon jälkeiseen kokemukseen.

Esiintymistiheydet on määritelty seuraavasti: hyvin yleiset ($\geq 1/10$); yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); hyvin harvinaiset ($< 1/10\ 000$); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Veri ja imukudos

Hyvin harvinainen: trombosytopenia.

Immuunijärjestelmä

Harvinainen: yliherkkyys.

Hyvin harvinainen: anafylaktinen sokki.

Aineenvaihdunta ja ravitseminen

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, pyörtäminen, vapina, dystonia, dyskinesia.

Tuntematon: muistinmenetykset, muistin heikkeneminen.

Silmät

Hyvin harvinainen: mukautumishäiriö, näön sumeneminen, silmän kiertoliike.

Kuulo ja tasapainoelin

Tuntematon: huimaus.

Sydän

Harvinainen: takykardia.

Ruoansulatuselimistö

Melko harvinainen: ripuli.

Maksa ja sappi

Harvinainen: maksan toiminnan poikkeavuudet (transaminaasi-, alkalinen fosfataasi-, gammaglutamyltransferaasi- ja bilirubiiniarvojen suureneminen).

Tuntematon: hepatiitti

Iho ja ihonalainen kudος

Melko harvinainen: kutina, ihottuma.

Harvinainen: nokkosihottuma.

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

Tuntematon: akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi.

Luusto, lihakset ja sidekudos

Tuntematon: nivelkipu.

Munuaiset ja virtsatiet

Hyvin harvinainen: dysuria, kastelu.

Tuntematon: 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 tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Oireet

Setiritsiinin yliannostuksen jälkeen havaitut oireet ovat liittyneet lähinnä keskushermostovaikutuksiin tai mahdollisesti antikolinergisiin vaikutuksiin viittaaviin oireisiin.

Seuraavia haittatapahtumia on ilmoitettu suositeltuun vuorokausiannokseen nähden vähintään viisinkertaisen annoksen ottamisen jälkeen: sekavuus, ripuli, heitehuimaus, uupumus, päänsärky, huonovointisuus, silmän mustuaisen laajentuminen, kutina, levottomuus, sedaatio, uneliaisuus, tokkuraisuus, takykardia, vapina ja virtsaumpi.

Hoito

Setiritsiinille ei tunneta spesifistä vastavaikuttajaa.

Yliannostuksen yhteydessä suositellaan oireenmukaista tai elimistön toimintaa tukevaa hoitoa.

Mahahuuhtelua voidaan harkita, jos lääke on nielty vasta vähän aikaa sitten. Setiritsiini ei poistu elimistöstä tehokkaasti dialyysillä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systemiset antihistamiinit, piperatsiinijohdokset, ATC-koodi: R06AE07.

Vaikutusmekanismi

Setiritsiini on hydroksitsiinin metaboliitti. Se on voimakas ja selektiivinen perifeeristen H₁-reseptorien salpaaja. Setiritsiinin reseptoreihin sitoutumista selvittäneissä *in vitro* -tutkimuksissa osoitettiin mitattavissa olevaa affiniteettia vain H₁-reseptoreihin.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Setiritsiinillä on osoitettu olevan H₁-reseptoreita salpaavan vaikutuksen lisäksi allergiaa lievittäviä vaikutuksia: 10 mg setiritsiiniä kerran tai kaksi kertaa vuorokaudessa estää allergeenialistuksessa eosinofiilien loppuvaiheen aktivoitumista atooppisten potilaiden ihosta ja silmän sidekalvossa.

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.

10 mg setiritsiiniä kerran vuorokaudessa lievitti nuhaoireita muuttamatta keuhkojen toimintaa lumelääkekontrolloidussa 6 viikon tutkimuksessa, johon osallistui 186 allergista nuhaa ja samanaikaista lievää tai keskivaikeaa astmaa sairastanutta potilasta. Tutkimus vahvistaa, että setiritsiini on turvallinen lievää tai keskivaikeaa astmaa sairastaville allergiapotilaille.

Lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa 7 vuorokauden ajan annettu suuri setiritsiiniannos (60 mg/vrk) ei pidentänyt QT-aikaa tilastollisesti merkitsevästi.

Suositusannoksina setiritsiinin on osoitettu parantavan kausittaista ja ympärivuotista allergista nuhaa sairastavien potilaiden elämänlaatua.

Pediatriset potilaat

5–12-vuotiaille lapsille tehdyssä 35 vuorokauden tutkimuksessa ei havaittu toleranssin kehittymistä (paukamien ja ihon punoituksen häviäminen) setiritsiinin antihistamiinivaikutukselle. Kun setiritsiinihoito lopetetaan toistuvan annon jälkeen, iho alkaa reagoida histamiiniin taas normaalisti kolmessa vuorokaudessa.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Plasman vakaan tilan huippupitoisuus on noin 300 ng/ml, ja se saavutetaan 1,0±0,5 tunnissa. Farmakokineettisten tunnuslukujen, kuten plasman huippupitoisuuden (C_{max}) ja plasman lääkeainepitoisuuden aikakäyrän alle jäävän pinta-alan (AUC-arvon), jakautuminen on ihmisellä yksihuippuista.

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

Jakautuminen

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

Biotransformaatio

Setiritsiinin alkureitin metabolia ei ole laaja.

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 virtsaan.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Setiritsiinin kinetiikka on lineaarinen, kun annos on 5–60 mg.

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta: Lääkkeen farmakokinetiikka oli samankaltainen sekä lievää munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma yli 40 ml/min) sairastavilla että terveillä tutkittavilla. Keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla puoliintumisaika kolminkertaistui ja puhdistuma pieneni 70 % verrattuna terveisiin tutkittaviin.

Kun hemodialyysihoitoa saaville potilaille (kreatiniinipuhdistuma alle 7 ml/min) annettiin 10 mg:n kerta-annos setiritsiiniä suun kautta, puoliintumisaika kolminkertaistui ja puhdistuma pieneni 70 % terveisiin tutkittaviin verrattuna. Setiritsiini poistui elimistöstä heikosti hemodialyysillä. Keskivaikeaa tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien annostusta on muutettava (ks. kohta 4.2).

Maksan vajaatoiminta: Kun kroonista maksasairautta (hepatosellulaarinen, kolestaattinen ja biliaarinen kirroosi) sairastaneille annettiin 10 mg:n tai 20 mg:n kerta-annos setiritsiiniä, puoliintumisaika piteni 50 % ja puhdistuma pieneni 40 % terveisiin tutkittaviin verrattuna. Annosta on muutettava vain, jos maksan vajaatoimintapotilaalla on samanaikaisesti myös munuaisten vajaatoimintaa.

Iäkkäät: Kun 16 iäkkäälle tutkittavalle annettiin 10 mg:n kerta-annos suun kautta, puoliintumisaika piteni noin 50 % ja puhdistuma pieneni 40 % verrattuna nuorempien tuloksiin. Näillä iäkkäillä tutkittavilla setiritsiinipuhdistuman pieneneminen näytti liittyvän tutkittavien munuaistoiminnan heikkenemiseen.

Pediatriset potilaat: Setiritsiinin puoliintumisaika oli 6–12-vuotiailla noin 6 tuntia ja 2–6-vuotiailla 5 tuntia. Puoliintumisaika lyheni 3,1 tuntiin imeväisikäisillä ja pikkulapsilla, joiden iän vaihteluväli oli 6 kuukautta–2 vuotta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Beetadeksi (E459)

Povidoni K-25

Natriumsyklamaatti (E952)

Selluloosajauhe (E460)

Mononatriumsitraatti (E331)

Mikrokiteinen selluloosa (E460)

Magnesiumstearaatti (E470B)

Omena-aromi (sisältää maltodekstriiniä ja akaasiakumia)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle. Ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita lämpötilan suhteen.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Alumiiniläpipainopakkaus: 14, 28 imeskelytablettia/pakkaus.

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

MTnr 31368

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 19 joulukuuta 2013
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 8 lokakuuta 2018

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

4.6.2021

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Histec 10 mg sugtablett

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En sugtablett innehåller 10 mg cetirizindihydroklorid.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Sugtablett.

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

Sugtabletten kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Vuxna och barn från 6 år:

- cetirizin är avsedd för lindring av nasala symtom och ögonsymtom vid säsongsbunden och perenn allergisk rinit.
- cetirizin är avsedd för behandling av symtom vid kronisk idiopatisk urtikaria.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

10 mg en gång dagligen (1 sugtablett).

Särskilda patientgrupper

Äldre

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

Nedsatt njurfunktion: Det finns inga studiedata avseende förhållandet mellan effekt och säkerhet för cetirizin 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 då inte andra behandlingsalternativ för patienten finns. Justera dosen i enlighet med följande tabell. För att använda doseringstabellen behövs en beräkning av patientens kreatininclearance (CL_{cr} , ml/min). CL_{cr} -värdet (ml/min) kan beräknas från serumkreatininvärdet (mg/dl) med följande formel:

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

Dosjustering för vuxna patienter med nedsatt njurfunktion

Patientgrupp	Kreatininclearance (ml/min)	Dos och frekvens
Normal	≥ 80	10 mg en gång dagligen
Lätt	50–79	10 mg en gång dagligen
Måttligt	30–49	5 mg en gång dagligen
Svårt	< 30	5 mg varannan dag
Njursjukdom i slutstadiet eller patienter som genomgår dialys	< 10	kontraindicerat

Nedsatt leverfunktion: Dosjustering behövs inte ifall patienten enbart har nedsatt leverfunktion.

Nedsättning av både lever- och njurfunktion: Dosjustering rekommenderas (se underpunkten måttligt eller svårt nedsatt njurfunktion ovan).

Pediatrisk population

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

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

Hos barnpatienter med nedsatt njurfunktion ska dosen justeras individuellt med hänsyn till patientens renala clearance, ålder och kroppsvikt.

Administreringssätt

Sugtablettens suggs på i munnen tills den är upplöst.
Sugtablettens kan tas antingen med eller utan vatten.

4.3 Kontraindikationer

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

Svårt nedsatt njurfunktion med kreatininclearance mindre än 10 ml/min.

4.4 Varningar och försiktighet

Vid användning av preparatet i terapeutiska doser har inga kliniskt signifikanta interaktioner visats med alkohol (blodalkoholnivå 0,5 g/l). Trots detta rekommenderas försiktighet vid samtidigt intag av alkohol.

Försiktighet bör iaktas hos patienter med predisponerande faktorer för urinretention (t.ex. ryggmärgsskada, prostatahyperplasi) eftersom cetirizin kan öka risken för urinretention.

Försiktighet rekommenderas hos patienter med epilepsi eller risk för konvulsioner.

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

Responser för allergitester på hud förhindras av antihistaminer och därför krävs ett behandlingsuppehåll (3 dygn) för att läkemedlet ska elimineras ur kroppen innan testen utförs.

Pediatrisk population

Sugtablettens rekommenderas inte till barn under 6 år eftersom denna beredningsform inte möjliggör ändamålsenlig dosjustering.

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

Föda minskar inte absorptionen av cetirizin även fast 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 stärker effekten av alkohol (blodalkoholnivån 0,5 g/l).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Prospektivt insamlade data om resultat från graviditeter tyder inte på att cetirizin orsakar någon ökning av toxiciteten hos mödrar eller foster/embryon jämfört med bakgrundsincidensen. Prekliniska studier har inte visat direkta eller indirekta skadliga effekter med avseende på dräktighet, embryo- eller fosterutveckling, förlösning eller postnatal utveckling. Försiktighet ska ändå iakttagas vid ordination av läkemedlet 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 motsvarande 25–90 % av de koncentrationer som uppmätts i plasma, beroende på tiden mellan administrering och provtagning. På grund av detta bör försiktighet iakttagas vid ordination av cetirizin till ammande kvinnor.

Fertilitet

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

Prekliniska data tyder inte på säkerhetsproblem vid mänsklig reproduktion.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Objektiva mätningar av körförmåga, sömnlattens och arbetsprestation vid monteringslinje har inte visat några kliniskt relevanta effekter vid rekommenderad dos på 10 mg. Om sömnhet ändå uppstår ska patienten inte framföra fordon, delta i potentiellt farliga aktiviteter eller använda maskiner. Den rekommenderade dosen får inte överskridas och patientens respons på läkemedlet ska beaktas.

4.8 Biverkningar

Kliniska studier

Kliniska studier har visat att cetirizin vid rekommenderad dos har små oönskade effekter på centrala

nervsystemet, inklusive sömnhet, utmattning, yrsel och huvudvärk. I vissa fall har paradoxal stimulering av centrala nervsystemet rapporterats.

Även om cetirizin är en selektiv antagonist till perifera H₁-receptorer och nästan inte har någon antikolinerg verkan, har enstaka fall av urineringssvårigheter, ackommodationsstörningar i ögonen och muntorrhet rapporterats.

Hos några patienter har det rapporterats om onormal leverfunktion med förhöjda leverenzymvärden följt av förhöjt bilirubinvärde. Sådana effekter upphör oftast då cetirizinbehandlingen avslutas.

I dubbelblinda kontrollerade kliniska studier har cetirizin jämförts med placebo eller andra antihistaminer vid rekommenderad dos (10 mg/dag), för vilka mätbara säkerhetsdata finns tillgängliga. Över 3200 personer har fått cetirizin i studier.

Baserat på de kombinerade resultaten från dessa placebokontrollerade studier rapporterades följande biverkningar hos minst 1,0 procent av patienterna som fick 10 mg cetirizin:

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>		
Magsmärt	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 %

Trots att sömnhet förekom statistiskt sett oftare för de som fick cetirizin än de som fick placebo, var den mild till måttlig i de flesta fallen. Objektiva tester i andra studier har visat att normala dagliga aktiviteter inte påverkas av den rekommenderade dagliga dosen hos friska, unga försökspersoner.

Pediatrisk population

Placebokontrollerade kliniska studier har genomförts på barn i åldern 6 månader till 12 år. Minst 1 % av dem upplevde följande läkemedelsrelaterade biverkningar:

Biverkning (WHO-ART)	Cetirizin (n = 1 656)	Placebo (n = 1 294)
<i>Magtarmkanalen</i>		
Diarré	1,0 %	0,6 %
<i>Psykiska störningar</i>		
Sömnhet	1,8 %	1,4 %
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i>		

Snuva	1,4 %	1,1 %
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället Utmattning	1,0 %	0,3 %

Erfarenhet efter marknadsföringen

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

Biverkningarna anges enligt MedDRA-organsystem och enligt frekvens som baseras på erfarenhet efter marknadsföring.

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, sömnlöshet.

Mycket sällsynta: tics.

Ingen känd frekvens: självmordstankar, mardrömmar.

Centrala och perifera nervsystemet

Mindre vanliga: parestesi.

Sällsynta: konvulsioner.

Mycket sällsynta: dysgeusi, svimning, darrning, dystoni, dyskinesi.

Ingen känd frekvens: amnesi, försämrat minne.

Ögon

Mycket sällsynta: ackommodationsstörningar, dimsyn, cirkulerande ögonrörelser.

Öron och balansorgan

Ingen känd frekvens: yrsel.

Hjärtat

Sällsynta: takykardi.

Magtarmkanalen

Mindre vanliga: diarré.

Lever och gallvägar

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

Ingen känd frekvens: hepatit.

Hud och subkutan vävnad

Mindre vanliga: klåda, hudutslag.

Sällsynta: urtikaria.

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

Ingen känd frekvens: akut generaliserad exantematös pustulos.

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Ingen känd frekvens: ledsmärta.

Njurar och urinvägar

Mycket sällsynta: dysuri, enures.

Ingen känd frekvens: urinretention.

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Mindre vanliga: kraftlöshet, sjukdomskänsla.

Sällsynta: svullnad.

Undersökningar

Sällsynta: viktökning.

Beskrivning av utvalda biverkningar

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symtom

Symtom som observerats efter en överdos av cetirizin är huvudsakligen kopplade till effekter på centrala nervsystemet eller möjligen till effekter som tyder på en antikolinerg effekt.

Följande biverkningar har rapporterats efter intag av minst fem gånger den rekommenderade dygnsdosen: konfusion, diarré, yrsel, utmattning, huvudvärk, sjukdomskänsla, mydriasis, klåda, rastlöshet, sederig, sömnlighet, omtöcknad, takykardi, darrning och urinretention.

Behandling

Det finns inget känt motgift mot cetirizin.

Vid överdos rekommenderas symptomatisk och understödande behandling. Magsköljning kan övervägas om läkemedelsintaget skett nyligen. Cetirizin elimineras inte effektivt vid dialys.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antihistaminer för systemiskt bruk, piperazinderivat, ATC-kod: R06AE07.

Verkningsmekanism

Cetirizin är en metabolit av hydroxizin. Den är en potent och selektiv blockerare av perifera H₁-receptorer. *In vitro* receptorbindningsstudier för cetirizin visade mätbar affinitet endast till H₁-receptorer.

Farmakodynamisk effekt

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

Klinisk effekt och säkerhet

Studier på friska försökspersoner påvisar att cetirizin vid doserna 5 mg och 10 mg betydligt hämmar kvaddelbildning och hudrodnad inducerat av mycket höga histaminkoncentrationer i huden men sambandet med effekt har inte påvisats.

I en 6 veckors placebokontrollerad studie på 186 patienter med allergisk rinit och samtidig mild till måttlig astma lindrade 10 mg cetirizin en gång dagligen rinitssymtomen utan att förändra lungfunktionen. Studien bekräftar säkerheten av cetirizin hos allergipatienter med mild till måttlig astma.

I en placebokontrollerad studie orsakade cetirizin, som gavs i en hög dos (60 mg/dygn) i 7 dagar, ingen statistiskt signifikant ökning av QT-tiden.

Vid rekommenderad dosering har cetirizin påvisats förbättra livskvaliteten för patienter med perenn och säsongsbunden allergisk rinit.

Pediatrik population

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

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

Absorptionen av cetirizin minskar inte med föda men absorptionshastigheten minskar. Biotillgängligheten är liknande vid administrering av cetirizin som lösning, kapslar och tabletter.

Distribution

Den skenbara distributionsvolymen är 0,50 l/kg. Plasmaproteinbindningen av cetirizin är $93 \pm 0,3$ %. Cetirizin ändrar inte proteinbindningen av warfarin.

Metabolism

Cetirizin genomgår ingen större förstapassagemetabolism.

Eliminering

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

Linjäritet/icke-linjäritet

Cetirizin visar linjär kinetik då dosen är 5–60 mg.

Särskilda patientgrupper

Nedsatt njurfunktion: Farmakokinetiken för läkemedlet var liknande hos patienter med mild nedsättning av njurfunktionen (kreatininclearance över 40 ml/min) som hos friska försökspersoner. Patienter med måttligt nedsatt njurfunktion hade en trefaldig ökning av halveringstiden och 70 % minskning av clearance jämfört med friska försökspersoner.

Då patienter som genomgår hemodialys (kreatininclearance mindre än 7 ml/min) gavs en oral engångsdos på 10 mg cetirizin ökade halveringstiden trefaldigt och clearance minskade med 70 % i jämförelse med friska försökspersoner. Cetirizin eliminerades dåligt ur kroppen med hemodialys. En dosjustering krävs för patienter med måttligt eller svårt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2).

Nedsatt leverfunktion: Då patienter med kronisk leversjukdom (hepatocellulär, kolestatisk och biliär cirros) gavs 10 mg eller 20 mg cetirizin som en engångsdos ökade halveringstiden med 50 % och clearance minskade med 40 % jämfört med friska försökspersoner. Dosjustering är endast nödvändig hos patienter med nedsatt leverfunktion om nedsatt njurfunktion förekommer samtidigt.

Äldre: Då en oral engångsdos på 10 mg gavs åt 16 äldre försökspersoner ökade halveringstiden med ca 50 % och clearance minskade med 40 % jämfört med yngre försökspersoner. Minskningen i cetirizinclearance hos dessa äldre försökspersoner verkade ha samband med nedsatt njurfunktion.

Pediatrisk population: Halveringstiden för cetirizin var ca 6 timmar hos barn i åldern 6–12 år och 5 timmar hos barn i åldern 2–6 år. Halveringstiden minskade till 3,1 timmar hos spädbarn och småbarn i åldern 6 månader–2 år.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Betadex (E459)
Povidon K-25
Natriumcyklammat (E952)
Cellulosapulver (E460)
Mononatriumcitrat (E331)
Mikrokristallin cellulosa (E460)
Magnesiumstearat (E470B)
Äpplearom (innehåller maltodextrin och akaciagummi)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt. Inga särskilda temperaturanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Aluminiumblistertförpackning: 14, 28 sugtabletter/förpackning.

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

MTnr 31368

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 19 december 2013
Datum för den senaste förnyelsen: 8 oktober 2018

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

4.6.2021