

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Cetirizin-ratiopharm 10 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10 mg setiritsiinidihydrokloridia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: laktoosimonohydraatti (64 mg)

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Valkoinen tai lähes valkoinen, pyöreä kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on jakouurre. Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Cetirizin-ratiopharm on tarkoitettu aikuisille ja vähintään 6-vuotiaille lapsille:

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

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset:

10 mg kerran vuorokaudessa (1 tabletti).

Erityisryhmät

Iäkkäät

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

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavista ei ole tietoja teho-/turvallisuussuhteen 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 kreatiniinipuhdistuma ml/min (CL_{cr}) on arvioitava. CL_{cr} -arvo (ml/min) voidaan arvioida seerumin kreatiniiniarvon (mg/dl) perusteella seuraavan laskukaavan avulla:

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

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 pelkästään maksan vajaatoiminta, annostusta ei tarvitse muuttaa. Jos potilaalla on sekä munuaisten että maksan vajaatoiminta, annoksen muuttamista suositellaan (ks. edellä oleva kohta ”Munuaisten vajaatoiminta”).

Pediatriset potilaat

Alle 6-vuotiaat lapset

Tablettivalmistetta ei pidä käyttää alle 6-vuotiaiden lasten hoidossa, sillä tämä lääkekuoto ei mahdollista tarvittavia annosmuutoksia.

6–12-vuotiaat lapset

5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa (puolikas tabletti kaksi kertaa vuorokaudessa).

Yli 12-vuotiaat nuoret

10 mg kerran päivässä (1 tabletti).

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

Varovaisuuteen on syytä hoidettaessa potilaita, joilla on virtsaretentiolle altistavia tekijöitä (kuten selkäydinvamma, prostatahyperplasia), sillä setiritsiini saattaa lisätä virtsaretention riskiä.

Varovaisuutta suositellaan hoidettaessa epilepsiapotilaita sekä potilaita, joilla on kouristusriski.

Antihistamiinit estävät vasteen ihoreaktioihin perustuvissa allergiatesteissä. Setiritsiinin käyttö on lopetettava kolme vuorokautta ennen allergiatestejä.

Kutinaa ja/tai urtikariaa saattaa esiintyä, kun setiritsiinihoito lopetetaan; myös sellaisissa tapauksissa, joissa tällaisia oireita ei ollut ennen hoidon aloittamista. Joissakin tapauksissa oireet saattavat olla voimakkaita, jolloin ne voivat vaatia hoidon aloittamista uudelleen. Oireiden pitäisi hävitä hoidon uudelleenaloittamisen myötä.

Pediatriset potilaat

Kalvopäällysteisiä tabletteja ei suositella alle 6-vuotiaiden lasten hoitoon, koska tämän lääkemuodon käytön yhteydessä asianmukaiset annosmuutokset eivät ole mahdollisia. Tämänikäisille lapsille suositellaan erityisesti lapsille tarkoitettuja setiritsiini-ainemääriä.

Apuaineet

Laktoosi

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, totaali laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosin imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä.

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per kalvopäällysteinen tabletti 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 lääkeaineiden yhteisvaikutustutkimuksissa ei itse asiassa raportoitu farmakodynaamisia eikä merkitseviä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia, etenkin pseudoefedriinin 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 (kun veren alkoholipitoisuus on 0,5 g/l).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

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

Eläinkokeiden perusteella ei ole saatu tietoa suorista tai epäsuorista haitallisista vaikutuksista raskauteen, alkion tai sikiön kehitykseen, synnytykseen tai postnataaliseen kehitykseen. Valmisteen määräämisessä raskaana oleville naisille on noudatettava varovaisuutta.

Imetys

Setiritsiini erittyy rintamaitoon. Imeväiseen kohdistuvien haittavaikutusten riskiä ei voida poissulkea. Setiritsiini erittyy rintamaitoon pitoisuuksina, jotka vastaavat 25–90 % setiritsiinin pitoisuudesta plasmassa, riippuen siitä, minkä ajan kuluttua lääkkeen ottamisesta näyte on otettu. Varovaisuutta on noudatettava, kun setiritsiiniä määrätään imettäville naisille.

Hedelmällisyys

Ihmisen hedelmällisyyteen kohdistuvista vaikutuksista on vain rajoitetusti tietoa, mutta turvallisuuteen liittyviä huolenaiheita ei ole havaittu. Eläintutkimustiedot eivät ole paljastaneet 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 autolla ajosta, mahdollisesti vaaraa aiheuttavista toimista ja koneiden käytöstä. Suositusannosta ei saa ylittää, ja potilaan vaste lääkehoitoon on huomioitava.

4.8 Haittavaikutukset

Kliiniset tutkimukset

Yhteenveto

Kliiniset tutkimukset ovat viitanneet siihen, että setiritsiini aiheuttaa suositusannoksina käytettäessä vähäisiä haitallisia keskushermostovaikutuksia, kuten uneliaisuutta, väsymystä, huimausta ja päänsärkyä. Muutamissa tapauksissa on ilmoitettu paradoksista keskushermoston stimulaatiota.

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

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

Haittavaikutusluettelo

Kaksoissokkoutetuissa kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa verrattiin setiritsiiniä (10 mg vuorokaudessa) lumelääkkeeseen tai muihin antihistamiineihin sellaisina suositeltuina annoksina, joista on runsaasti turvallisuustietoja saatavissa, ja yli 3200 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= 3260)	Lumelääke (n = 3061)
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat:</i>		
Väsymys	1,63 %	0,95 %
<i>Hermosto:</i>		
Heitehuimaus	1,10 %	0,98 %
Päänsärky	7,42 %	8,07 %
<i>Ruoansulatuselimistö:</i>		
Vatsakipu	0,98 %	1,08 %
Suun kuivuminen	2,09 %	0,82 %
Pahoinvointi	1,07 %	1,14 %
<i>Psyykkiset häiriöt:</i>		
Uneliaisuus	9,63 %	5,00 %
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina:</i>		
Nielutulehdus	1,29 %	1,34 %

Vaikka uneliaisuus oli tilastollisesti yleisempää kuin lumelääkkeen yhteydessä, se oli useimmiten lievää tai keskivaikeaa. Toisten tutkimusten perusteella objektiivisiksi osoitetut testit viittasivat siihen, etteivät suositellut vuorokausiannokset vaikuttaneet nuorten terveiden vapaaehtoisten koehenkilöiden tavanomaisiin päivittäisiin toimiin.

Pediatriiset potilaat

Lumelääkekontrolloituihin kliinisiin tutkimuksiin osallistuneissa lapsissa, jotka olivat iältään kuudesta kuukaudesta 12 vuoteen, 1 %:lla potilaista tai yleisemmin esiintyneitä haittavaikutuksia olivat:

Haittavaikutus (WHO-ART)	Setiritsiini (n=1656)	Lumelääke (n =1294)
<i>Ruoansulatuselimistö:</i> Ripuli	1,0 %	0,6 %
<i>Psyykkiset häiriöt:</i> Uneliaisuus	1,8 %	1,4 %
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina:</i> Nuha	1,4 %	1,1 %
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat:</i> Väsytys	1,0 %	0,3 %

Myyntiluvan saamisen jälkeinen käyttökokemus

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

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

Esiintymistiheydet ovat: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), hyvin harvinainen ($< 1/10000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Veri ja imukudos:

hyvin harvinainen: trombosytopenia.

Immuunijärjestelmä:

harvinainen: yliherkkyys

hyvin harvinainen: anafylaktinen sokki.

Aineenvaihdunta ja ravitsemus:

yleisyys tuntematon: lisääntynyt ruokahalu.

Psyykkiset häiriöt:

melko harvinainen: agitaatio

harvinainen: aggressiivisuus, sekavuus, masennus, aistiharhat, unettomuus

hyvin harvinainen: nykimisoire

yleisyys tuntematon: itsemurha-ajatukset, painajaisunet.

Hermosto:

melko harvinainen: parestesiat

harvinainen: kouristukset

hyvin harvinainen: makuhäiriöt, pyörtyminen, vapina, dystonia, liikehäiriöt

tuntematon: amnesia, muistin heikentyminen.

Silmät:

hyvin harvinainen: mukautumishäiriöt, näön sumeneminen, silmän kiertoliike.

Kuulo ja tasapainoelin:

yleisyys tuntematon: kiertoaiheisuus (vertigo).

Sydän:

harvinainen: takykardia.

Ruoansulatuselimistö:

melko harvinainen: ripuli.

Maksa ja sappi:

harvinainen: maksan toiminnan poikkeavuudet (transaminaasiarvojen, alkalisen fosfataasin arvojen, gammaglutamyylitransferaasiarvojen ja bilirubiiniarvojen suureneminen)
yleisyys tuntematon: hepatiitti.

Iho ja ihonalainen kudokset:

melko harvinainen: kutina, ihottuma
harvinainen: nokkosihottuma
hyvin harvinainen: angioneuroottinen edeema, toistopunoittuma (*erythema fixum*)
yleisyys tuntematon: akuutti, yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi.

Luusto, lihakset ja sidekudos:

yleisyys tuntematon: nivelkivut.

Munuaiset ja virtsatiet:

hyvin harvinainen: dysuria, kastelu
yleisyys tuntematon: virtsaretentio.

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat:

melko harvinainen: voimattomuus, huonovointisuus
harvinainen: turvotus.

Tutkimukset:

harvinainen: painon nousu.

Tiettyjen haittavaikutusten tarkemmat kuvaukset

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

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

4.9 Yliannostus

Oireet

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

Suositeltuun vuorokausiannokseen nähden vähintään viisinkertaisen annoksen ottamisen jälkeen raportoituja haittavaikutuksia ovat: sekavuus, ripuli, heitehuimaus, väsymys, 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 lääkkeen nielemisestä on kulunut vasta vähän aikaa.

Setiritsiini ei poistu elimistöstä tehokkaasti hemodialyysin avulla.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systeemiset antihistamiinit, piperatsiinijohdokset.
ATC-koodi R06A E07.

Vaikutusmekanismi

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

Farmakodynaamiset vaikutukset

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

Kliininen teho ja turvallisuus

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

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

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

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 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

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

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

Jakautuminen

Näennäinen jakaantumislavuus on 0,50 l/kg. Setiritsiinistä 93±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 ole havaittu 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.

Erityisryhmät

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 setiritsiinikerta-annoksen 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 henkilölle annettiin suun kautta 10 mg:n kerta-annos setiritsiiniä, puoliintumisaika oli noin 50 % pitempi ja puhdistuma 40 % pienempi verrattuna nuorempiin tutkittaviin. Setiritsiinipuhdistuman heikkeneminen näillä iäkkäillä tutkittavilla näytti olevan yhteydessä munuaistoiminnan heikkenemiseen.

Pediatriset potilaat

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1. Apuaineet

Tablettidyn

laktoosimonohydraatti
mikrokiteinen selluloosa
kroskarmelloosinatrium
vedetön kolloidinen piidioksidi
magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste

titaanidioksidi (E171)
hypromelloosi 5cP (E464)
makrogoli 400

6.2. Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3. Kestoaika

3 vuotta.

6.4. Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5. Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

PVC/PVDC/alumiini läpipainopakkaus.
2, 7, 10, 20, 30, 50, 90 ja 100 tablettia läpipainopakkauksessa.
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6. Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Strasse 3
89079 Ulm
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO

16719

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 05.11.2001
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 27.5.2011

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

5.11.2020

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Cetirizin-ratiopharm 10 mg tablett, filmdragerad

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En filmdragerad tablett innehåller 10 mg cetirizinhydroklorid.

Hjälpämne med känd effekt: laktosmonohydrat (64 mg).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Tablett, filmdragerad.

Vit, eller nästan vit, rund och filmdragerad tablett med brytskåra på den ena sidan.

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Cetirizin-ratiopharm är indicerat för vuxna och barn från 6 år:

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

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Vuxna:

10 mg en gång dagligen (1 tablett).

Särskilda patientgrupper

Äldre

Tillgänglig information tyder på att dosen inte behöver minskas till äldre personer, under förutsättning att njurfunktionen är normal.

Nedsatt njurfunktion

Det finns inga data för att dokumentera effekt/säkerhetsförhållandet hos patienter med nedsatt njurfunktion. Eftersom cetirizin huvudsakligen utsöndras via njurarna (se avsnitt 5.2), behöver doseringsintervallet justeras individuellt med hänsyn till njurfunktion i de fall där ingen alternativ behandling finns att tillgå. Justera dosen i enlighet med tabellen nedan. För att använda doseringstabellen behövs en beräkning av patientens kreatininclearance (Cl_{cr}) i ml/min. Cl_{cr} (ml/min) kan beräknas från serumkreatinin (mg/dl) med hjälp av följande formel:

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

Dosjusteringar för vuxna patienter med nedsatt njurfunktion:

patientgrupp	kreatininclearance (ml/min)	dosering och doseringsintervall
normal	≥ 80	10 mg en gång dagligen
lindrig	50 - 79	10 mg en gång dagligen
måttlig	30 - 49	5 mg en gång dagligen
svår	< 30	5 mg varannan dag
terminal njursjukdom - dialyspatienter	< 10	kontraindicerat

Nedsatt leverfunktion

Dosjustering behövs inte för patienter med enbart nedsatt leverfunktion. För patienter med nedsättning av både lever- och njurfunktion rekommenderas dosjustering (se föregående avsnitt; ”Nedsatt njurfunktion”).

Pediatrik population

Barn under 6 år

Tablettpreparat ska inte användas vid behandling av barn under 6 år, eftersom denna typ av formulering inte möjliggör den dosjustering som krävs.

Barn i åldern 6–12 år

5 mg två gånger dagligen (1/2 tablett 2 gånger per dygn).

Barn över 12 år

10 mg en gång dagligen (1 tablett).

Hos barn med nedsatt njurfunktion ska doseringen anpassas individuellt med hänsyn till njurfunktion, ålder och vikt.

Administreringsätt

Tabletterna ska sväljas tillsammans med ett glas vätska.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen, mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1, mot hydroxizin eller något piperazinderivat.
- Svårt nedsatt njurfunktion med kreatininclearance på mindre än 10 ml/min.

4.4 Varningar och försiktighet

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

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

Försiktighet rekommenderas hos patienter med epilepsi eller risk för krampanfall.

Resultatet för allergitest på hud kan påverkas av antihistaminer och ett uppehåll i cetirizinbehandlingen på 3 dagar krävs innan testet utförs.

Pruritus och/eller urtikaria kan uppstå när cetirizinbehandlingen avslutas, även om dessa symtom inte förekommit före behandlingsstart. I vissa fall kan symtomen vara intensiva och kräva att behandlingen återupptas. Symtomen bör försvinna när behandlingen sätts in på nytt.

Pediatrik population

De filmdragerade tabletterna rekommenderas inte till barn under 6 år eftersom denna formulering inte är anpassad för nödvändig dosjustering. I stället rekommenderas någon pediatrikt lämplig cetirizinformulering för barn i denna ålder.

Hjälpämnen

Laktos

Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per filmdragerad tablett, d.v.s. det är nästintill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

På basen av cetirizins profil beträffande farmakokinetik, farmakodynamik och tolerans förväntas inga interaktioner med detta antihistamin. Varken farmakodynamiska eller signifikanta farmakokinetiska interaktioner har rapporterats i de läkemedelsinteraktionsstudier som utförts; i synnerhet inte med pseudoefedrin eller teofyllin (400 mg/dag).

Graden av absorption av cetirizin minskar inte av mat, även om absorptionshastigheten minskar.

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Prospektiva data från graviditeter där kvinnorna använt cetirizin tyder inte på ökad risk för toxicitet för modern eller embryo-/fosterutvecklingen.

Djurexperimentella data talar ej för direkt eller indirekt ökad risk för påverkan på graviditet, embryo/fosterutveckling, nedkomst eller postnatal utveckling. Försiktighet bör iaktas vid förskrivning till gravida kvinnor.

Amning

Cetirizin passerar över i bröstmjolk. En risk för biverkningar hos ammade spädbarn kan inte uteslutas.

Cetirizin utsöndras i bröstmjolk i koncentrationer som motsvarar 25–90 % av de som uppmätts i plasma, beroende på hur lång tid som passerat efter administreringen. Försiktighet bör iaktas vid förskrivning till ammande kvinnor.

Fertilitet

Begränsade data för påverkan på fertilitet hos människa finns tillgängliga, men inga problem med säkerheten har identifierats. Djurexperimentella data visar inte på säkerhetsproblem vid mänsklig reproduktion.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Objektiva mätningar av körförmåga, sömnlattens och prestation vid löpande-band-arbete har inte visat några kliniskt relevanta effekter vid den rekommenderade dosen på 10 mg.

Patienter som känner sig sömniga bör undvika att köra bil, delta i potentiellt farliga aktiviteter och att använda maskiner. Rekommenderade doser får inte överskridas och patientens respons på läkemedlet ska observeras.

4.8 Biverkningar

Kliniska studier

Översikt

Kliniska studier har visat att rekommenderad dos av cetirizin har lindriga oönskade effekter på CNS, inklusive dåsighet, trötthet, yrsel och huvudvärk. I vissa fall har paradoxal CNS-stimulering rapporterats.

Även om cetirizin är en selektiv antagonist till perifera H₁-receptorer och är relativt fritt från antikolinerg aktivitet, har enstaka fall av urineringssvårigheter, ackommodationsstörningar i ögonen och muntorrhet rapporterats.

Fall av onormal leverfunktion med förhöjda leverenzymmer och förhöjt bilirubin har rapporterats. Detta upphör oftast vid avbrytande av behandlingen med cetirizindihydroklorid.

Förteckning över biverkningar

Dubbelblinda, kontrollerade kliniska studier har utförts för jämförande av cetirizin (10 mg per dag) mot placebo eller andra antihistaminer vid sådana rekommenderade doser, för vilka rejäla mängder säkerhetsdata finns att tillgå. I dessa studier exponerades över 3 200 patienter för cetirizin.

På basen av dessa poolade data rapporterades följande biverkningar med cetirizindoser på 10 mg i de placebokontrollerade studierna hos 1,0 % eller fler av patienterna:

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

Dåsighet förekom visserligen statistiskt sett oftare i cetirizin- än placebogruppen, men biverkningen var oftast mild till måttlig. Objektiva tester i andra studier har tytt på att normala dagliga aktiviteter inte påverkats av den rekommenderade dagliga dosen hos friska, unga försökspersoner.

Pediatrik population

I placebokontrollerade kliniska studier på barn i åldern 6 månader till 12 år förekom följande biverkningar hos 1 % eller mer:

Biverkning (WHO-ART)	Cetirizin (n = 1 656)	Placebo (n = 1 294)
<i>Magtarmkanalen:</i> Diarré	1,0 %	0,6 %
<i>Psykiska störningar:</i> Dåsighet	1,8 %	1,4 %

<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum:</i> Rinit	1,4 %	1,1 %
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället:</i> Trötthet	1,0 %	0,3 %

Erfarenhet efter marknadsintroduktion

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

Biverkningarna beskrivs grupperade enligt MedDRAs klassificering av organsystem och med frekvenser baserade på erfarenhet efter marknadsintroduktion.

Frekvenserna definieras på följande sätt: 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: aggressivitet, förvirring, depression, hallucinationer, sömnlöshet

Mycket sällsynta: tics

Ingen känd frekvens: självmordstankar, mardrömmar.

Centrala och perifera nervsystemet:

Mindre vanliga: parestesier

Sällsynta: kramper

Mycket sällsynta: smakrubbingar, svimning, tremor, dystoni, dyskinesi

Ingen känd frekvens: amnesi, försämrat minne.

Ögon:

Mycket sällsynta: ackommodationsstörningar, dimsyn, ofrivilliga cirkulerande ögonrörelser.

Öron och balansorgan:

Ingen känd frekvens: vertigo.

Hjärtat:

Sällsynta: takykardi.

Magtarmkanalen:

Mindre vanliga: diarré.

Lever och gallvägar:

Sällsynta: avvikande leverfunktion (förhöjda transaminaser, alkaliskt fosfat, gammaglutamyltransferas och bilirubin)

Ingen känd frekvens: hepatit.

Hud och subkutan vävnad:

Mindre vanliga: pruritus, hudutslag

Sällsynta: urtikaria

Mycket sällsynta: angioneurotiskt ödem, *erythema fixum* (läkemedelsutslag som återkommer på samma ställe)

Ingen känd frekvens: akut, generaliserad exantematös pustulos.

Muskuloskeletala systemet och bindväv:

Ingen känd frekvens: artralgi.

Njurar och urinvägar:

Mycket sällsynta: dysuri, enures

Ingen känd frekvens: urinretention.

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället:

Mindre vanliga: asteni, sjukdomskänsla

Sällsynta: ödem.

Undersökningar:

Sällsynta: viktökning.

Närmare beskrivning av vissa särskilda biverkningar

Svår klåda och/eller urtikaria har rapporterats efter att cetirizinbehandling avslutats.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-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

De symtom som observerats efter en överdos av cetirizin har huvudsakligen varit kopplade till CNS-effekter eller effekter som tyder på en antikolinerg effekt.

Biverkningar som rapporterats efter intag av minst fem gånger rekommenderad dygnsdos är förvirring, diarré, yrsel, trötthet, huvudvärk, sjukdomskänsla, mydriasis, klåda, rastlöshet, sedering, dåsighet, omtöckning, takykardi, tremor och urinretention.

Behandling

Det finns ingen känd antidot mot cetirizin.

Vid överdos rekommenderas symtomatisk och understödjande behandling.

Ventrikeltömning bör övervägas om intaget skett nyligen.

Cetirizin elimineras inte effektivt vid hemodialys.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Verkningsmekanism

Cetirizin är en metabolit av hydroxizin. Detta ämne är en potent och selektiv antagonist till perifera H₁-receptorer. Receptorbindningsstudier *in vitro* har inte visat på någon mätbar affinitet till andra än H₁-receptorer.

Farmakodynamisk effekt

I tillägg till dess anti-H₁-effekt har cetirizin uppvisat allergilindrande effekter. Vid en dos på 10 mg en eller två gånger dagligen hämmades senfasrekryteringen av eosinofiler i hud och bindhinna hos atopiska personer som utsatts för allergenstimulering.

Klinisk effekt och säkerhet

Studier på friska försökspersoner har visat att cetirizin vid doser på 5 och 10 mg ger en betydande hämning av uppkomsten av knottor och hudrodnad inducerad av mycket höga histaminkoncentrationer i huden, men sambandet med effekt är inte säkerställt.

I en sex veckor lång placebokontrollerad studie på 186 patienter med allergisk rinit och samtidig lindrig eller måttlig astma, lindrade cetirizin 10 mg en gång dagligen rinitsymtomen utan någon förändring av lungfunktionen. Denna studie stödjer säkerheten vid administrering av cetirizin till allergiska patienter med lindrig eller måttlig astma.

I en placebokontrollerad studie, där stora doser cetirizin (60 mg per dag) gavs i sju dagar, förekom ingen statistiskt signifikant förlängning av QT-intervallet.

Rekommenderade doser av cetirizin har visats förbättra livskvaliteten hos patienter med säsongsbunden eller perenn rinit.

Pediatrik population

I en 35-dagarsstudie på barn i åldern 5 - 12 år observerades ingen tolerans mot cetirizins antihistamineffekt (hämmad uppkomst av knottor och hudrodnad). När en behandling med cetirizin avslutas efter upprepad dosering, återfår huden sin normala histaminreaktivitet inom 3 dagar.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Plasmakoncentrationen vid steady-state är ca 300 ng/ml, vilken uppnås inom $1,0 \pm 0,5$ h. Distributionen av de farmakokinetiska parametrarna, såsom maximal koncentration i plasma (C_{max}) och ytan under plasmakoncentrationskurvan (AUC), är unimodal.

Absorptionen av cetirizin minskar inte med mat, även om absorptionshastigheten minskar.

Biotillgängligheten är likartad när både då cetirizin administreras i form av lösning, kapslar och tabletter.

Distribution

Den skenbara distributionsvolymen är 0,50 l/kg. Plasmaproteinbindningsgraden för cetirizin är $93 \pm 0,3$ %. Cetirizin inverkar inte på proteinbindningen av warfarin.

Metabolism

Cetirizin genomgår ingen omfattande first-pass-metabolism.

Eliminering

Den terminala halveringstiden är ungefär 10 timmar och ingen ackumulering har observerats för cetirizin efter 10 mg dagligen i 10 dagar. Omkring två tredjedelar av dosen utsöndras oförändrad i urinen.

Linjäritet/icke-linjäritet

Cetirizin uppvisar linjär kinetik inom dosintervallet 5–60 mg.

Särskilda patientgrupper

Nedsatt njurfunktion

Farmakokinetiken för läkemedlet var likartad hos patienter med lindrigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance > 40 ml/min) som hos friska frivilliga försökspersoner. Patienter med måttligt nedsatt njurfunktion hade en trefaldig ökning av halveringstiden och 70 % minskning av clearance jämfört med friska frivilliga försökspersoner.

Patienter som genomgick hemodialys (kreatininclearance < 7 ml/min) som gavs en enstaka oral dos på 10 mg cetirizin uppvisade en trefaldig ökning av halveringstiden och 70 % minskning av clearance jämfört med friska frivilliga försökspersoner.

Cetirizin eliminerades dåligt vid hemodialys. Dosjustering krävs hos patienter med måttligt eller svårt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2).

Nedsatt leverfunktion

Patienter med kronisk leversjukdom (hepatocellulär, kolestatisk och biliär cirros) som gavs 10 eller 20 mg cetirizin som en enkeldos uppvisade en 50 % ökad halveringstid tillsammans med en 40 % minskning av clearance jämfört med friska frivilliga försökspersoner.

Dosjustering är endast nödvändigt hos patienter med nedsatt leverfunktion om nedsatt njurfunktion förekommer samtidigt.

Äldre

Efter en enstaka oral dos på 10 mg ökade halveringstiden med cirka 50 %, medan clearance minskade med 40 %, hos 16 äldre försökspersoner jämfört med yngre försökspersoner. Minskningen i cetirizinclearance hos dessa äldre försökspersoner verkade ha ett samband med nedsatt njurfunktion.

Pediatrisk population

Halveringstiden för cetirizin var omkring 6 timmar hos barn i åldern 6–12 år och 5 timmar hos barn i åldern 2–6 år. Hos barn i spädbarn och småbarn i åldern 6–24 månader var den 3,1 timmar.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

laktosmonohydrat

mikrokristallin cellulosa

kroskarmellosnatrium

vattenfri kolloidal kiseldioxid

magnesiumstearat

Filmdragering

titandioxid (E 171)
hypromellos 5cP (E 464)
makrogol 400.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blister av PVC/PVDC/aluminium.

2, 7, 10, 20, 30, 50, 90 och 100 tabletter i blisterförpackningar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Strasse 3
89079 Ulm
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

16719

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 05.11.2001

Datum för den senaste förnyelsen: 27.05.2011

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

5.11.2020