

# VALMISTEYHTEENVETO

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Heinix 10 mg kalvopäällysteiset tabletit

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10 mg setiritsiinidihydrokloridia

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 66,4 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

Valkoinen tai lähes valkoinen, pyöreä, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on jakouurre.

Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Aikuiset ja vähintään 6-vuotiaat lapset:

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

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

Aikuiset: 10 mg kerran vuorokaudessa (1 tabletti).

#### Erityisryhmät

##### *Iäkkäät potilaat*

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

##### *Potilaat, joilla on keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta*

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavista potilaista 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 kreatiinipuhdistuma ml/min ( $CL_{cr}$ ) on arvioitava.  $CL_{cr}$ -arvo (ml/min) voidaan arvioida seerumin kreatiniiniarvon (mg/dl) perusteella seuraavan laskukaavan avulla:

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

#### Munuaisten vajaatoimintaa sairastavien aikuispotilaiden annoksen muuttaminen

Potilasryhmä	Kreatiniinipuhdistuma (ml/min)	Annostus ja annosväli
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

#### *Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta:*

Jos potilaalla on pelkästään maksan vajaatoiminta, annostusta ei tarvitse muuttaa.

#### *Potilaat, joilla on maksan- ja munuaisten vajaatoiminta:*

Annostuksen muuttamista suositellaan (ks. edellä, Potilaat, joilla on keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta).

#### *Pediatriset potilaat*

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

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

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

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

#### Antotapa

Tabletit niellään vesilasillisen kera.

### **4.3 Vasta-aiheet**

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

Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat, joiden 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.

Jos potilaalla on taipumusta virtsaumpeen (esim. selkäydinvamma, eturauhasen liikakasvu), tulee olla varovainen, koska setiritsiini saattaa suurentaa virtsaumpeen riskiä.

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

Antihistamiinien käyttö estää ihoon tehtävien allergestien tekemisen, joten ennen niiden tekemistä on oltava lääkkeetön jakso (3 vuorokautta) lääkkeen poistamiseksi 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.

#### Pediatriset potilaat

Kalvopäällysteisiä tabletteja ei suositella alle 6-vuotiaille, koska tämä lääkemuoto ei mahdollista asianmukaisia annosmuutoksia. Tämänikäisille suositellaan lapsille tarkoitettua setiritsiiniävalmistetta.

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

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Setiritsiiniin 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 pseudofedriiniin tai teofylliiniin (400 mg/vrk) kanssa.

Ruokailu ei heikennä setiritsiiniin 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 äidinmaitoon pitoisuuksina, jotka ovat 0,25-0,90-kertaiset suhteessa plasmasta mitattuihin pitoisuuksiin, riippuen lääkkeen oton ja näytteen oton välisestä ajasta. Setiritsiiniin määräämisessä imettäville naisille on siksi oltava varovainen.

#### Hedelmällisyys

Ihmisen hedelmällisyyteen kohdistuvista vaikutuksista on rajoitetusti tietoa, mutta turvallisuuteen liittyviä ongelmia ei ole havaittu.

Prekliiniset tiedot eivät ole tuoneet esiin turvallisuutta koskevia huolenaiheita ihmisen lisääntymisen kannalta.

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

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

## 4.8 Haittavaikutukset

### Kliiniset tutkimukset

#### *Yhteenveto*

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

Vaikka setiritsiini on selektiivinen perifeeristen H<sub>1</sub>-reseptorien antagonisti, eikä sillä ole juuri lainkaan antikolinergisiä vaikutuksia, yksittäisinä tapauksina on raportoitu virtsaamisvaikeuksia, silmän mukautumiskyvyn häiriötä ja suun kuivumista.

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

#### *Haittavaikutusten luettelo*

Kaksoissokkoutetuissa kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa verrattiin setiritsiiniä (10 mg vuorokaudessa) lumelääkkeeseen tai muihin antihistamiineihin sellaisina suositeltuina annoksina, joista on 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:

<b>Haittavaikutus (WHO-ART)</b>	<b>Setiritsiini 10 mg (n=3260)</b>	<b>Lumelääke (n=3061)</b>
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>		
Uupumus	1,63 %	0,95 %
<i>Hermosto</i>		
Heitehuimaus	1,10 %	0,98 %
Päänsärky	7,42 %	8,07 %
<i>Ruoansulatuselimistö</i>		
Vatsakipu	0,98 %	1,08 %
Suun kuivuminen	2,09 %	0,82 %
Pahoinvointi	1,07 %	1,14 %
<i>Psyykkiset häiriöt</i>		
Uneliaisuus	9,63 %	5,00 %
<i>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</i>		
Nielutulehdus	1,29 %	1,34 %

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

#### Pediatriset potilaat

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

<b>Haittavaikutus (WHO-ART)</b>	<b>Setiritsiini (n=1656)</b>	<b>Lumelääke (n=1294)</b>
<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 %

#### Myyntiintulon jälkeen havaitut haitat

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

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

Esiintymistiheydet ovat hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

#### *Veri ja imukudos:*

hyvin harvinainen: trombosytopenia

#### *Immuunijärjestelmä:*

harvinainen: yliherkkyys

hyvin harvinainen: anafylaktinen sokki

#### *Aineenvaihdunta ja ravitsemus:*

tuntematon: ruokahalun lisääntyminen

#### *Psyykkiset häiriöt:*

melko harvinainen: agitaatio

harvinainen: aggressiivisuus, sekavuus, masennus, aistiharhat, unettomuus

hyvin harvinainen: nykimisoireet

tuntematon: itsemurha-ajatukset, painajaisunet

#### *Hermosto:*

melko harvinainen: parestesiat

harvinainen: kouristukset

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

tuntematon: muistinmenetys, muistin heikkeneminen.

#### *Silmät:*

hyvin harvinainen: mukautumishäiriöt, näön sumeneminen, silmien kiertoliike

#### *Kuulo ja tasapainoelin:*

tuntematon: huimaus

#### *Sydän:*

harvinainen: takykardia

#### *Ruoansulatuselimistö:*

melko harvinainen: ripuli

#### *Maksa ja sappi:*

harvinainen: maksan toiminnan poikkeavuudet (transaminaasiarvojen, alkalisen fosfataasin arvojen, gammaglutamyyli-transferraasiarvojen ja bilirubiiniarvojen suureneminen)

#### *Iho ja ihonalainen kudos:*

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: 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. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://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.

Suositteluun 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

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: 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 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 terveillä vapaaehtoisilla 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

*Iäkkäät:* Kun 16 iäkkäälle potilaalle annettiin suun kautta 10 mg:n kerta-annos, puoliintumisaika oli noin 50 % pitempi ja puhdistuma 40 % pienempi verrattuna muihin tutkimuspotilaisiin. Näiden iäkkäiden vapaaehtoisten setiritsiinipuhdistuman heikkeneminen näytti olevan yhteydessä heidän munuaistensa toiminnan heikkenemiseen.

*Pediatriset potilaat:* Setiritsiinin puoliintumisaika oli 6–12-vuotiaiden lasten elimistössä noin 6 tuntia ja 2–6-vuotiaiden lasten elimistössä 5 tuntia. Imeväisikäisten ja pikkulasten (iältään 6 kuukaudesta 2 vuoteen) elimistössä se oli 3,1 tuntia.

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

*Maksan vajaatoimintaa sairastavat:* 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 vapaaehtoihin verrattuna. Annosmuutos on tarpeen vain, jos maksan vajaatoimintaa sairastavalla potilaalla on samanaikaisesti myös munuaisten vajaatoimintaa.

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

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



## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

#### Tablettiydin:

laktoosimonohydraatti  
mikrokiteinen selluloosa  
kroskarmelloosinatrium  
vedetön kolloidinen piidioksidi  
magnesiumstearaatti

#### Kalvopäällyste:

hypromelloosi 5cP (E 464)  
titaanidioksidi (E 171)  
makrogoli 400

### 6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

### 6.3 Kesto aika

3 vuotta.

### 6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

### 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot

PVC/PVDC/ alumiini läpipainopakkaus.  
Pakkaus koot: 7, 10, 30 ja 100 kalvopäällysteistä tablettia.  
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

## 7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Oy Verman Ab  
PL 164  
01511 Vantaa

## 8. MYYNTILUVAN NUMERO

16963

## 9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 12.9.2002  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 25.04.2008

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

27.6.2022

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Heinix 10 mg filmdragerade tabletter

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En filmdragerad tablett innehåller 10 mg cetirizindihydroklorid.

Hjälpämne med känd effekt: en filmdragerad tablett innehåller 66,4 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett

Vit eller nästan vit, rund, bikonvex filmdragerad tablett med brytskåra på ena sidan. Tabletten kan delas i två lika stora doser.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Vuxna och barn från 6 år:

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

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

##### Dosering

Vuxna: 10 mg en gång dagligen (1 tablett).

##### Särskilda patientgrupper

###### *Äldre*

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

###### *Patienter med måttligt eller svårt nedsatt njurfunktion*

Det finns inga data för att dokumentera effekt-/säkerhetsförhållandet hos patienter med nedsatt njurfunktion. Eftersom cetirizin huvudsakligen utsöndras via njurarna (se avsnitt 5.2), ska doseringsintervallen justeras individuellt med hänsyn till njurfunktion i de fall där ingen alternativ behandling kan ges. Justera dosen i enlighet med tabellen nedan. 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:

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

### 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

#### *Patienter med nedsatt leverfunktion:*

Dosjustering behövs inte för patienter med enbart nedsatt leverfunktion.

#### *Patienter med nedsättning av både lever- och njurfunktion:*

Dosjustering rekommenderas (se ”Patienter med måttligt eller svårt nedsatt njurfunktion” ovan).

#### *Pediatrisk population*

Tabletterna ska inte användas till barn under 6 år eftersom denna formulering inte är anpassad för nödvändig dosjustering.

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

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

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

#### Administreringssätt

Tabletterna sväljs med ett glas vatten.

### 4.3 Kontraindikationer

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

Patienter med svårt nedsatt njurfunktion med kreatininclearance 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 ska 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.

Allergitester på hud kan inte utföras under behandling med antihistaminer och därför krävs ett behandlingsuppehåll (3 dygn) för att läkemedlet ska elimineras ur kroppen innan testen utförs.

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 symptomen försvinna.

#### Pediatrik population

De filmdragerade tabletterna rekommenderas inte till barn under 6 år eftersom denna formulering inte är anpassad för nödvändig dosjustering. För patienter i denna ålder rekommenderas en cetirizinprodukt som är avsedd för barn.

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

#### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

På grund av cetirizins profil beträffande farmakokinetik, farmakodynamik och tolerans förväntas inga interaktioner med denna antihistamin. Faktiskt har varken farmakodynamiska eller signifikanta farmakokinetiska interaktioner rapporterats i läkemedelsinteraktionsstudier, i synnerhet inte med pseudoefedrin eller teofyllin (400 mg/dag).

Graden av absorption av cetirizin minskas inte av mat även om 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, förlossning eller postnatal utveckling. Försiktighet ska ändå iakttagas vid ordination av läkemedlet till gravida kvinnor.

##### Amning

Cetirizin utsöndras i bröstmjolk i koncentrationer som är 0,25–0,90-faldiga jämfört med de koncentrationer som uppmätts i plasma, beroende på tiden mellan administrering och provtagning. På grund av detta ska 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, sömnlätens och monteringsprestation 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

##### *Sammanfattning*

Kliniska studier har visat att cetirizin vid rekommenderad dos har små 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 H<sub>1</sub>-receptorer och är relativt fritt från antikolinerg aktivitet, har enstaka fall av urineringssvårigheter, ackommodationsstörningar i ögonen och muntorrhet rapporterats.

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

#### *Lista över biverkningar*

Dubbelblinda kontrollerade kliniska prövningar som jämfört cetirizin (10 mg dagligen) med placebo eller andra antihistaminer vid rekommenderad dos för vilka rikligt med säkerhetsdata finns tillgängliga, inkluderade mer än 3200 personer som exponerats för cetirizin. Baserat på poolade data från dessa placebokontrollerade prövningar rapporterades följande biverkningar med frekvenser på 1,0 % eller mer hos patienter som fick 10 mg cetirizin:

<b>Biverkningar (WHO-ART)</b>	<b>Cetirizin 10 mg (n=3260)</b>	<b>Placebo (n=3061)</b>
<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> Buksmärta Muntorrhet Illamående	0,98 % 2,09 % 1,07 %	1,08 % 0,82 % 1,14 %
<i>Psykiska störningar</i> Sömnighet	9,63 %	5,00 %
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i> Faryngit	1,29 %	1,34 %

Sömnighet, som visserligen förekom statistiskt sett oftare i cetirizingruppen än placebogruppen, var mild till måttlig i de flesta fallen. Objektiva tester i andra studier har visat att normala dagliga aktiviteter inte påverkas av den rekommenderade dagliga dosen hos friska, unga försökspersoner.

#### Pediatrisk population

Biverkningar med frekvenser på 1 % eller mer hos barn i åldern 6 månader till 12 år, som deltagit i placebokontrollerade kliniska prövningar, är:

<b>Biverkning (WHO-ART)</b>	<b>Cetirizin (n=1656)</b>	<b>Placebo (n=1294)</b>
<i>Magtarmkanalen</i> Diarré	1,0 %	0,6 %
<i>Psykiska störningar</i> Sömnighet	1,8 %	1,4 %
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i> Rinit	1,4 %	1,1 %
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i> Trötthet	1,0 %	0,3 %

#### Biverkningar som observerats efter marknadsintroduktion

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

Biverkningarna anges enligt MedDRA-organsystem och uppskattning av frekvens baserar sig 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, insomni

mycket sällsynta: tics

ingen känd frekvens: självmordstankar, mardrömmar

*Centrala och perifera nervsystemet:*

mindre vanliga: parestesi

sällsynta: konvulsioner

mycket sällsynta: dysgeusi, synkope, tremor, dystoni, dyskinesi

ingen känd frekvens: amnesi, försämrat minne

*Ögon:*

mycket sällsynta: ackommodationsstörningar, dimsyn, cirkelformade ögonrörelser

*Öron och balansorgan:*

ingen känd frekvens: yrsel

*Hjärtat*

sällsynta: takykardi

*Magtarmkanalen:*

mindre vanliga: diarré

*Lever och gallvägar:*

sällsynta: onormal leverfunktion (ökade transaminaser, alkaliskt fosfatas, gammaglutamyltransferas och bilirubin)

*Hud och subkutan vävnad:*

mindre vanliga: klåda, utslag

sällsynta: urtikaria

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

ingen känd frekvens: akut generaliserad exantematös pustulos

*Muskuloskeletala systemet och bindväv:*

ingen känd frekvens: ledsmärta

*Njurar och urinvägar:*

mycket sällsynta: dysuri, enures  
ingen känd frekvens: urinretention

*Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället:*

mindre vanliga: asteni, sjukdomskänsla  
sällsynta: ödem

*Undersökningar:*

sällsynta: viktökning

#### Beskrivning av utvalda biverkningar

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](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## **4.9 Överdoser**

### Symtom

Symtom som observerats efter en överdos av cetirizin är huvudsakligen kopplade till CNS-effekter eller med effekter som tyder på en antikolinerg effekt.

Biverkningar som observerats efter intag av minst fem gånger rekommenderad dygnsdos är konfusion, diarré, yrsel, trötthet, huvudvärk, sjukdomskänsla, mydriasis, klåda, rastlöshet, dåsighet, sömnhet, stupor, takykardi, tremor och urinretention.

### Behandling

Det finns inget känt motgift mot cetirizin.

Vid överdos rekommenderas symtomatisk eller understödjande behandling. Ventrikeltömning kan övervägas om intaget skett nyligen.

Cetirizin elimineras inte effektivt vid dialys.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Antihistaminer för systemiskt bruk, piperazinderivat, ATC-kod: R06A E07.

#### Verkningsmekanism

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

#### 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 visar att cetirizin vid doser om 5 och 10 mg kraftigt hämmar kvaddelbildning och hudrodnad inducerad av mycket höga histaminkoncentrationer i huden men sambandet med effekt är inte säkerställt.

I en sex veckor lång placebokontrollerad studie på 186 patienter med allergisk rinit och samtidig mild till måttlig astma, förbättrade cetirizin 10 mg en gång dagligen rinitssymtomen utan förändring av lungfunktionen. Resultaten från denna studie stödjer säkerheten vid administrering av cetirizin till patienter med allergi och mild till måttlig astma.

I en placebokontrollerad studie orsakade cetirizin, som gavs i en hög daglig dos om 60 mg i sju dagar, ingen statistiskt signifikant ökning av QT-intervallet.

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

### Pediatrisk population

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

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

### Absorption

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 AUC är unimodal hos friska försökspersoner.

Absorptionen av cetirizin minskar inte med mat även om absorptions hastigheten minskar. Biotillgängligheten är liknande vid administrering av cetirizin som lösningar, kapslar eller 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 i intervallet 5–60 mg.

### Särskilda patientgrupper

*Äldre:* Efter en enstaka oral dos om 10 mg ökade halveringstiden med 50 % och clearance minskade med 40 % hos 16 äldre försökspersoner jämfört med övriga försökspersoner. Minskningen i cetirizin clearance hos dessa äldre försökspersoner verkade ha 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. Halveringstiden var 3,1 timmar hos spädbarn och småbarn i åldern 6 månader–2 år.

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

Patienter som genomgår hemodialys (kreatininclearance < 7 ml/min) som gavs en enstaka oral dos om 10 mg cetirizin hade en trefaldig ökning av halveringstiden och 70 % minskning av clearance jämfört med friska försökspersoner. Cetirizin elimineras dåligt vid hemodialys. Dosjustering är nödvändig hos patienter med måttligt eller svårt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2).

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

### **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:

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

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

PVC/PVDC/aluminium-blisterförpackning.  
Förpackningsstorlekar: 7, 10, 30 och 100 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

#### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Inga särskilda anvisningar.

#### **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Oy Verman Ab  
PB 164  
01511 Vanda

#### **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

16963

#### **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 12.9.2002  
Datum för den senaste förnyelsen: 25.04.2008

#### **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

27.6.2022