

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Duact kapseli, kova

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 kapseli sisältää akrivastiinia 8 mg ja pseudoefedriinihydrokloridia 60 mg.
Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: laktoosimonohydraatti.
Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova
Valkea kapseli, jossa painatus Wellcome logo ja Duact.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Allerginen nuha.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset ja yli 12-vuotiaat lapset:

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

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

Pediatriset potilaat (alle 12-vuotiaat lapset):

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

Iäkkäät:

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

Munuaisten vajaatoiminta

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

Maksan vajaatoiminta

Duact-kapseleita ei ole tutkittu maksan vajaatoimintapotilailla.

Antotapa

Suun kautta.

4.3 Vasta-aiheet

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

Duact-kapseleiden käyttö on vasta-aiheista potilaille, joilla on vaikea tai huonossa hoitotasapainossa oleva hypertensio tai vaikea sepelvaltimotauti.

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

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

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

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Posteriorinen reversiibeli enkefalopatiaoireyhtymä (PRES) ja aivojen korjaantuva vasokonstriktio- oireyhtymä (RCVS)

Pseudoefedriiniä sisältävien valmisteiden käytön yhteydessä on ilmoitettu PRES- ja RCVS-tapauksia (ks. kohta 4.8). Riski on suurentunut potilailla, joilla on vaikea tai huonossa hoitotasapainossa oleva hypertensio tai vaikea akuutti tai krooninen munuaissairaus / munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.3).

Pseudoefedriinin käyttö on lopetettava ja lääkärin hoitoon on hakeuduttava välittömästi, jos seuraavia oireita ilmenee: äkillinen vaikea päänsärky tai räjähtävä päänsärky, pahoinvointi, oksentelu, sekavuus, kouristuskohtaukset ja/tai näköhäiriöt. Useimmat ilmoitetut PRES- ja RCVS-tapaukset korjautuivat valmisteen käytön lopettamisen ja asianmukaisen hoidon jälkeen.

Vaikka pseudoefedriinillä ei juuri ole verenpainetta kohottavia vaikutuksia normotensiivisillä potilailla,

Duact-kapseleita on käytettävä varoen potilaille, jotka käyttävät verenpainelääkkeitä, trisyklisiä antidepressiivejä tai muita sympatomimeettejä, kuten dekongestantteja, ruokahalua hillitseviä lääkkeitä tai amfetamiinin kaltaisia psykostimulantteja. Duact-kapseleiden kerta-annoksen vaikutukset verenpainelääkkeitä, trisyklisiä antidepressiivejä tai muita sympatomimeettejä käyttävien potilaiden verenpaineeseen pitää ottaa huomioon ennen kuin hoidon jatkamista suositellaan.

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

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

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

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

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

Duact-kapseleiden sisältämä pseudoefedriini antaa positiivisen tuloksen urheilijoiden doping-kokeessa.

Väärinkäyttö ja riippuvuus

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

Iskeeminen optikusneuropatia

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

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

Apuaineet

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

- monoamiinioksidaasin estäjät (ks. kohta 4.3)
- sympatomimeettisten amiinien metaboliaa häiritsevät aineet, kuten oksatsolidinoni-ryhmän antibiootit, kuten linetsolidi
- sympatomimeettiset aineet (kuten dekonjestantit, trisykliset antidepressiivit, ruokahalua hillitsevät lääkkeet ja amfetamiinin kaltaiset psykostimulantit (ks. kohta 4.4))
- vasokonstriktoriset aineet (kuten bromokriptiini, pergolidi, lisuridi, kabergoliini, ergotamiini tai dihydroergotamiini (ks. kohta 4.4))
- halogenoidut anestesia-aineet (ks. kohta 4.4).

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

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

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

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

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

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

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

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

Imetys

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

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

Hedelmällisyys

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

Akrivastiinin ja pseudoefedriinin vaikutuksista ihmisen hedelmällisyyteen ei ole kokemusta.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

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

4.8 Haittavaikutukset

Tiedot kliinisestä käytöstä

Haittavaikutusten esiintymistiheydet määritellään 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 esiintyvyyden arviointiin).

Immuunijärjestelmä

Melko harvinainen: yliherkkyysoireyhtymät ihottumasta anafylaksiaan.

Psyykkiset häiriöt

Melko harvinainen: agitaatio, rauhattomuus, hallusinaatiot.
Tuntematon: ahdistuneisuus.

Hermosto

Hyvin yleinen: uneliaisuus.

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

Tuntematon: päänsärky, vapina, posteriorinen reversiibeli enkefalopatioireyhtymä (posterior reversible encephalopathy eli PRES) (ks. kohta 4.4), aivojen korjaantuva vasokonstriktio-oireyhtymä (reversible cerebral vasoconstriction syndrome eli RCVS) (ks. kohta 4.4.).

Sydän

Harvinainen: takykardia, sydämentykytys.

Verisuonisto

Harvinainen: verenpaineen nousu.

Ruoansulatuselimistö

Yleinen: suun kuivuminen, pahoinvointi, oksentelu.

Tuntematon: iskeeminen koliitti

Iho ja ihonalainen kudokset

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

Munuaiset ja virtsatiet

Melko harvinainen: dysuria, virtsaumpi.

Silmät

Tuntematon: iskeeminen optikusneuropatia.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oireet ja merkit

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

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

Hoito

Yliannostuksen hoito on todennäköisesti oireenmukaista ja elintoimintoja tukevaa.

Yliannostuksen hoito toteutetaan kliinisen tarpeen mukaan tai Myrkytystietokeskuksen suositusten mukaisesti.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Vaikutusmekanismi

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

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

Farmakodynaamiset vaikutukset

Kun aikuisille on annettu akrivastiinia 8 mg:n kerta-annos suun kautta, vaikutus alkaa (määritelmän mukaan kyky kumota histamiinin ihossa aiheuttamat paukammat ja leimahtava punoitus) noin 30 minuutin kuluttua, niin että paras vaikutus leimahtavan punoituksen osalta saavutetaan 90 minuutin kuluttua ja paukamien osalta 2 tunnin kuluttua. Vaikka vaikutus tämän jälkeen hitaasti heikkenee, merkittävä antihistamiinivaikutus on todettavissa 12 tunnin ajan lääkkeen otosta.

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

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

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

Jakautuminen

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

Biotransformaatio ja eliminaatio

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

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

Sekä akrivastiini että sen päämetaboliitti poistuvat elimistöstä pääasiallisesti munuaisteitse.

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

Erityis potilasryhmät

Pediatriset potilaat

Katso kohta 4.2.

Iäkkäät potilaat

Katso kohdat 4.2 ja 4.4.

Munuaisten vajaatoiminta

Katso kohta 4.3.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

Karsinogeenisuus/mutagenesi

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

Akrivastiini

Akrivastiini ei ollut karsinogeeninen rotilla ja hiirillä tehdyissä pitkäaikaistutkimuksissa.

Pseudoefedriini

Pseudoefedriinin karsinogeenisuuden arvioimiseksi ei ole riittävästi tietoa.

Toksisuus

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

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Laktoosimonohydraatti 147 mg

Natriumtärkkelysglykolaatti

Magnesiumstearaatti

Liivate

Rautaoksidi (E172)
Titaanidioksidi (E171)
Shellakka.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

5 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä huoneenlämmössä (15–25 °C). Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle. Säilytä kuivassa.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot

24, 48 ja 96 kapselia läpipainopakkauksessa (PVC/PVdC/alumiini-läpipainopakkaus tai lapsiturvallinen PVC/PVdC/alumiini/paperi-läpipainopakkaus). Kova gelatiinikapseli kuori. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irlanti

8. MYYNTILUVAN NUMERO

10789

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 30.9.1992
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 8.1.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

11.9.2024

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Duact kapsel, hård

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 kapsel innehåller 8 mg akrivastin och 60 mg pseudoefedrinhydroklorid.

Hjälpämne med känd effekt: laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1

3. LÄKEMEDELSFORM

Kapsel, hård

Vit kapsel med tryckning Wellcome logo och Duact.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Allergisk snuva.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna och barn över 12 år:

Behandlingstiden ska vara så kort som möjligt och behandlingen ska avbrytas när symtomen har försvunnit. Det rekommenderas att behandlingen begränsas till cirka 10 dagar, eftersom effekten av pseudoefedrin försvinner vid långvarig användning. Efter att slemhinnesvullnaden i de övre luftvägarna har blivit bättre kan behandlingen vid behov fortsätta med enbart antihistamin.

Rekommenderad dos är 1 kapsel vid behov, högst 3 gånger per dygn.

Pediatrika patienter (barn under 12 år):

Säkerhet och effekt för Duact kapslar för behandling av barn under 12 år har inte fastställts.

Äldre:

Inga skillnader avseende säkerhet eller effekt hos äldre patienter har observerats i kliniska studier. Akrivastin och pseudoefedrin utsöndras dock i stor utsträckning via njurarna och risken för biverkningar kan därför öka hos patienter över 60 år som sannolikt har nedsatt njurfunktion. Patienter i denna åldersgrupp löper högre risk för biverkningar vid behandling med sympatomimetika (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Nedsatt njurfunktion

Användning av Duact kapslar är kontraindicerat hos patienter med måttligt eller svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance under 50 ml/min eller serumkreatinin över 150 mikromol/l (se avsnitt 4.3).

Nedsatt leverfunktion

Duact kapslar har inte studerats hos patienter med nedsatt leverfunktion.

Administreringsätt

För oral användning.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot de aktiva substanserna, mot triprolidin (strukturell analog till akrivastin) eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Användning av Duact kapslar är kontraindicerat hos patienter med svår eller okontrollerad hypertoni eller svår kranskärslsjukdom.

Takyarytmi, trångvinkelglaukom, urinretention, hypertyreos, tidigare hemorragisk stroke eller riskfaktorer som kan öka risken för hemorragisk stroke.

Samtidig användning av pseudoefedrin och monoaminoxidashämmare (MAO-hämmare) kan ibland höja blodtrycket. Därför är användning av Duact kapslar kontraindicerat hos patienter som använder eller har använt MAO-hämmare under de senaste två veckorna.

Eftersom läkemedlet innehåller pseudoefedrin ska det inte heller ges till patienter som behandlas med avsvällande medel antingen via munnen eller näsan (fenylpropanolamin, fenylefrin, efedrin, oximetazolin, nafazolin etc.).

De aktiva substanserna akrivastin och pseudoefedrin elimineras huvudsakligen via njurarna. Duact kapslar ska inte ges till patienter med måttligt eller allvarlig akut eller kronisk njursjukdom / njursvikt eller nedsatt njurfunktion (kreatininclearance under 50 ml/min eller serumkreatinin över 150 mikromol/l).

4.4 Varningar och försiktighet

Posteriort reversibelt encefalopatisyndrom (PRES) och reversibelt cerebralt vasokonstriktionssyndrom (RCVS)

Fall av PRES och RCVS har rapporterats vid användning av läkemedel innehållande pseudoefedrin (se avsnitt 4.8). Risken är ökad hos patienter med allvarlig eller okontrollerad hypertoni eller med allvarlig akut eller kronisk njursjukdom/njursvikt (se avsnitt 4.3).

Pseudoefedrin ska sättas ut och omedelbar läkarvård uppsökas om följande symtom uppstår: plötslig svår huvudvärk eller åskknallshuvudvärk, illamående, kräkningar, förvirring, krampanfall och/eller synstörningar. De flesta rapporterade fallen av PRES och RCVS försvann efter utsättning av pseudoefedrin och lämplig behandling.

Även om pseudoefedrin knappt har någon blodtryckshöjande effekt hos normotensiva patienter, ska Duact kapslar användas med försiktighet hos patienter som använder blodtryckssänkande läkemedel, tricykliska antidepressiva medel eller andra sympatomimetika såsom avsvällande medel, aptithämmande medel eller amfetaminliknande psykostimulantia. Hos patienter som använder blodtryckssänkande läkemedel, tricykliska antidepressiva medel eller andra sympatomimetika ska effekten av en enkeldos av Duact på blodtrycket beaktas innan fortsatt behandling rekommenderas.

I likhet med andra sympatomimetika ska Duact kapslar användas med försiktighet hos patienter med hypertoni, hjärtsjukdom, takyarytmi, befintlig cerebrovaskulär sjukdom eller hög risk för cerebrovaskulär sjukdom, diabetes, hypertyreos, ökat tryck i ögat, prostataförstoring eller feokromocytom.

Särskild försiktighet ska iaktas vid behandling av patienter över 60 år. På grund av försämrad njurfunktion löper patienter i denna åldersgrupp ökad risk för biverkningar vid behandling med sympatomimetika (se avsnitt 4.3).

I vissa fall har ischemisk kolit rapporterats i samband med användning av pseudoefedrin. Behandling med pseudoefedrin ska avbrytas och läkare uppsöks i händelse av plötslig buksmärta, blödning från ändtarmen eller andra tecken på ischemisk kolit.

Försiktighet ska också iaktas vid samtidig behandling med kärksammandragande läkemedel såsom bromokriptin, pergolid, lisurid, kabergolin, ergotamin eller dihydroergotamin på grund av ökad risk för ergotism.

Perioperativ akut förhöjning av blodtrycket kan förekomma om flyktiga halogenerade anestesimedel används samtidigt med indirekt verkande sympatomimetika. Vid planerad kirurgi rekommenderas därför att behandlingen med Duact avslutas 24 timmar före anestesi. Dessutom kan samtidig användning med halogenerade anestesimedel orsaka eller förvärra ventrikulär arytmi (se avsnitt 4.5).

Pseudoefedrin som finns i Duact kapslar ger ett positivt resultat i dopingtest för idrottare.

Missbruk och beroende

Det finns inga data som tyder på missbruk eller beroende av akrivastin. I likhet med andra CNS-stimulerande medel är missbruk av pseudoefedrin möjligt och för höga doser kan orsaka toxicitet. Kontinuerlig användning kan leda till tolerans och ökad risk för överdosering. Vid plötslig utsättning av läkemedlet kan depression förekomma.

Ischemisk optikusneuropati

Ischemisk optikusneuropati har rapporterats vid användning av pseudoefedrin. Vid synförlust eller plötsligt försämrad synskärpa, t.ex. synfältsdefekt, ska behandling med pseudoefedrin avbrytas.

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

Hjälpämnen

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

Samtidig användning av Duact kapslar och följande substanser kan höja blodtrycket:

- monoaminoxidashämmare (se avsnitt 4.3)
- substanser som stör metabolismen av sympatomimetiska aminer, t.ex. antibiotika som tillhör gruppen oxazolidinoner, såsom linezolid
- sympatomimetika (t.ex. avsvällande medel, tricykliska antidepressiva medel, aptithämmande medel och amfetaminliknande psykostimulantia (se avsnitt 4.4))
- vasokonstriktorer (t.ex. bromokriptin, pergolid, lisurid, kabergolin, ergotamin eller dihydroergotamin (se avsnitt 4.4))
- halogenerade anestesimedel (se avsnitt 4.4).

Samtidig användning med halogenerade anestesimedel kan orsaka eller förvärra ventrikulär arytm (se avsnitt 4.4).

Effekten av antihypertensiva läkemedel som påverkar sympatisk aktivitet, t.ex. bretylium, betanidin, guanetidin, debrisoquin, metyldopa och α - och β -adrenerga hämmare, kan delvis upphävas av akrivastin och pseudoefedrin (se avsnitt 4.4).

Behandling med Duact kapslar ska avbrytas 48 timmar före prick-test på huden (allergier) för att undvika påverkan på resultaten.

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

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

Samtidig användning av Duact kapslar med alkohol eller andra substanser som påverkar det centrala nervsystemet kan förstärka den CNS-dämpande effekten av dessa substanser.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns begränsad information om effekterna av användning av akrivastin och pseudoefedrin under graviditet. Systemisk administrering av akrivastin och pseudoefedrin, antingen ensamt eller i kombination, gav inga teratogena effekter i reproduktionsstudier på djur (se avsnitt 5.3).

Akrivastin och pseudoefedrin ska inte användas under graviditet såvida inte nyttan med behandling för mamman är större än de eventuella riskerna för fostret.

Amning

Det finns ingen information om den eventuella koncentrationen av akrivastin i bröstmjolk hos människa efter administrering av akrivastin och pseudoefedrin. Små mängder pseudoefedrin utsöndras i bröstmjolk hos människa (cirka 0,5–0,7 % av moderns dos av pseudoefedrin utsöndras i bröstmjolk inom 24 timmar). En risk för ammade spädbarn kan inte uteslutas.

Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med akrivastin och pseudoefedrin efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med Duact-behandling för kvinnan.

Fertilitet

Administrering av akrivastin och pseudoefedrin, antingen ensamt eller i kombination, försämrade inte fertiliteten i reproduktionsstudier på djur (se avsnitt 5.3).

Det finns ingen erfarenhet av effekterna av akrivastin och pseudoefedrin på fertiliteten hos människa.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Det är individuellt hur man reagerar på läkemedelsbehandlingen. Tills patientens individuella reaktion på läkemedlet är känd rekommenderas det dock att iaktta försiktighet vid aktiviteter som kräver särskild reaktionsförmåga, t.ex. vid bilkörning eller användning av maskiner.

Patienter ska uppmanas att avstå från att utföra uppgifter som kräver särskild reaktionsförmåga om de är påverkade av alkohol eller andra substanser med effekt på det centrala nervsystemet. Hos vissa patienter kan samtidig användning av Duact kapslar leda till en ytterligare försämring av reaktionsförmågan.

4.8 Biverkningar

Information från klinisk användning

Biverkningarnas frekvenser anges 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).

Immunsystemet

Mindre vanliga: överkänslighetsreaktioner från hudutslag till anafylaxi.

Psykiska störningar

Mindre vanliga: agitation, rastlöshet, hallucinationer.

Ingen känd frekvens: ångest.

Centrala och perifera nervsystemet

Mycket vanliga: sömnlöshet.

Vanliga: yrsel, nervositet, sömnstörningar inklusive sömnlöshet.

Ingen känd frekvens: huvudvärk, diarréer, posteriort reversibelt encefalopatisyndrom (posterior reversible encephalopathy, PRES) (se avsnitt 4.4), reversibelt cerebralt vasokonstriktionssyndrom (reversible cerebral vasoconstriction syndrome, RCVS) (se avsnitt 4.4).

Hjärtat

Sällsynta: takykardi, hjärtklappning.

Blodkärl

Sällsynta: förhöjt blodtryck.

Magtarmkanalen

Vanliga: muntorrhet, illamående, kräkningar.

Ingen känd frekvens: ischemisk kolit.

Hud och subkutan vävnad

Mindre vanliga: akut generaliserad exantematös pustulos, allergisk hudinflammation, hudutslag.

Njurar och urinvägar

Mindre vanliga: dysuri, urinretention.

Ögon

Ingen känd frekvens: ischemisk optikusneuropati.

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symtom och tecken

Erfarenhet av överdosering med Duact kapslar är begränsad. Liksom för andra läkemedel som innehåller sympatomimetika kan tecken och symtom på överdosering inkludera irritabilitet, rastlöshet, diarréer, kramper, hjärtklappning, förhöjt blodtryck och urineringssvårigheter.

Akrivastin gavs till 25 patienter i doser upp till 1200 mg dagligen. Symtom och tecken (gastrointestinala störningar, huvudvärk och sömnlighet) förekom inte alls eller var milda.

Behandling

Behandling av överdosering är sannolikt symtomatisk och understödjande.

Behandling av överdosering utförs enligt kliniskt behov eller i enlighet med Giftinformationscentralens rekommendationer.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Verkningsmekanism

Akrivastin är en potent, kompetitiv H₁-receptorantagonist utan signifikanta antikolinerga effekter. Penetrationen till det centrala nervsystemet är låg. Akrivastin lindrar symtom vid tillstånd som helt eller delvis anses bero på frigöring av histamin.

Pseudoefedrin har en direkt och indirekt sympatomimetisk effekt och minskar effektivt tilltäpphet i de övre luftvägarna. Pseudoefedrin orsakar inte takykardi och förhöjning av systoliskt blodtryck i lika hög grad som efedrin. Det stimulerar inte heller det centrala nervsystemet lika kraftigt.

Farmakodynamisk effekt

Efter oral administrering av en enkeldos på 8 mg akriavastin till vuxna, börjar effekten (definierad som förmåga att förhindra histamininducerade kvaddlar och uppblossande rodnad i huden) efter cirka 30 minuter, och maximal effekt på uppblossande rodnad och kvaddlar uppnås efter 90 minuter respektive 2 timmar.

Även om effekten därefter långsamt avtar, kan en signifikant antihistamineffekt observeras under 12 timmar

efter intag av läkemedlet.

Vid systemisk administrering lindras symtomen på allergisk snuva inom en timme.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Akrivastin absorberas väl från magtarmkanalen. Vid administrering av en enkeldos på 8 mg akrivastin och 60 mg pseudoefedrin till friska vuxna försökspersoner uppnås maximal koncentration av akrivastin i plasma cirka 1,5 timme efter administrering. T_{max} för pseudoefedrin uppnås cirka 2 timmar efter administrering.

Distribution

Efter administrering av en enkeldos på 8 mg akrivastin och 60 mg pseudoefedrin till friska vuxna försökspersoner är den maximala koncentrationen i plasma cirka 150 ng/ml för akrivastin och 180 ng/ml för pseudoefedrin.

Metabolism och eliminering

Efter administrering av 8 mg akrivastin och 60 mg pseudoefedrin till friska vuxna försökspersoner, är halveringstiden i plasma cirka 1,5 timme för akrivastin och cirka 5,5 timmar för pseudoefedrin (urin-pH 5,0–7,0). Ingen ackumulering observerades då akrivastin gavs i upprepade doser under 6 dagar. Surgöring av urinen ledde till en signifikant minskning av halveringstiden och alkalisering ledde till en ökning av halveringstiden för pseudoefedrin.

84 % av den radioaktivt märkta akrivastindosen som administrerades till studiepatienter utsöndrades i urinen inom 3 dagar. 80 % av denna mängd utsöndrades i urinen under de första 12 timmarna huvudsakligen som oförändrat akrivastin. 13 % av dosen utsöndrades i avföringen. En metabolit av akrivastin med en förkortad sidokedja av akrylsyra har identifierats i human plasma och urin. Denna metabolit utgör cirka en sjundedel av den administrerade dosen som utsöndras i urinen.

Både akrivastin och dess huvudmetabolit elimineras huvudsakligen via njurarna.

En del av pseudoefedrin metaboliseras till den aktiva metaboliten norpseudoefedrin via N-demetylering i levern. Pseudoefedrin och dess metabolit utsöndras i urinen; 55–75 % av dosen utsöndras i oförändrad form. Surgöring av urinen påskyndar utsöndringen i urin medan ökning av urin-pH fördröjer utsöndringen.

Särskilda patientgrupper

Pediatrik population

Se avsnitt 4.2.

Äldre patienter

Se avsnitt 4.2 och 4.4.

Nedsatt njurfunktion

Se avsnitt 4.3.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I tre månaders toxicitetsstudier på råtta och hund med akrivastin plus pseudoefedrin sågs inga tecken på additiva eller synergistiska effekter. Behandlingsrelaterade effekter var jämförbara med de som rapporterades vid användning av enbart pseudoefedrin.

Karcinogenicitet/mutagenes

Resultat från omfattande tester visar att akrivastin och pseudoefedrin inte utgör någon mutagen risk för människa.

Akrivastin

Akrivastin var inte karcinogen i långtidsstudier på råtta och mus.

Pseudoefedrin

Det finns inte tillräckliga data för att utvärdera den karcinogena potentialen av pseudoefedrin.

Toxicitet

I en reproduktionsstudie på råttor hade kombinationsbehandling med akrivastin och pseudoefedrin ingen effekt på fertiliteten hos handjur vid en dos om 20:100 mg/kg/dygn (en cirka 6,7-faldig pseudoefedrindos jämfört med dygnsdosen av pseudoefedrin hos vuxna angett som mg/m²) och ingen effekt på fertiliteten hos honor vid en dos om 4:20 mg/kg/dygn (en cirka 1,3-faldig pseudoefedrindos jämfört med dygnsdosen av pseudoefedrin hos vuxna angett som mg/m²). Kombinationsbehandlingen påverkade varken F1-generationens utveckling eller reproduktionsförmåga eller F2-generationens utveckling eller överlevnad.

I embryofetala utvecklingsstudier gav peroral kombinationsbehandling med akrivastin och pseudoefedrin inga signifikanta effekter vid en dos om 30:150 mg/kg/dygn till råttor (en cirka 10-faldig pseudoefedrindos jämfört med dygnsdosen av pseudoefedrin hos vuxna angett som mg/m²) och 20:100 mg/kg/dygn till kaniner (en cirka 13-faldig pseudoefedrindos jämfört med dygnsdosen av pseudoefedrin hos vuxna angett som mg/m²). Antalet implantationer minskade och incidensen av allmänna skelettförändringar ökade något, vilket ansågs bero på maternell toxicitet. I peri- och postnatale studier på råtta med kombinationsbehandling med akrivastin och pseudoefedrin observerades minskad överlevnad hos avkomman samt maternell toxicitet vid doser av akrivastin/pseudoefedrin på minst 9:45 mg/kg/dygn. Dessa effekter ansågs främst bero på kombinationsbehandlingens pseudoefedrinkomponent, eftersom inga effekter observerades med enbart akrivastin 100 mg/kg/dygn. Inga effekter observerades vid kombinationsbehandling med 3:15 mg/kg/dygn akrivastin och pseudoefedrin (motsvarande den rekommenderade dygnsdosen av pseudoefedrin hos vuxna angett som mg/m²).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat 147 mg
Natriumstärkelseglykolat
Magnesiumstearat
Gelatin
Järnoxid (E172)
Titandioxid (E171)
Shellack.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

5 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid rumstemperatur (15–25 °C). Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Förvaras torrt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

24, 48 och 96 kapslar i blisterförpackning (PVC/PVdC/aluminium-blisterförpackning eller barnskyddande PVC/PVdC/aluminium/papper-blisterförpackning). Hårt kapselskal av gelatin. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

10789

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 30.9.1992

Datum för den senaste förnyelsen: 8.1.2008

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

11.9.2024