

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Alzyr 10 mg tabletti, kalvopäällysteinen

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 10 mg setiritsiinidihydrokloridia.

Apuaineet: Yksi tabletti sisältää 117 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Kalvopäällysteinen, valkoinen tai melkein valkoinen, kupera, ovaalinmuotoinen tabletti. 5,7 x 11,4 mm. Merkintä C tabletin toisella puolella ja toisella kirjaimet J ja E, joiden välissä jakoura.

### 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

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

*Aikuiset ja yli 12-vuotiaat nuoret:* 10 mg kerran vuorokaudessa (1 tabletti).

Tabletin nielemisen yhteydessä on juotava lasillinen nestettä.

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

*Keskivaikeaa tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavat:* 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 potilaille 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<sub>cr</sub>) on arvioitava. CL<sub>cr</sub>-arvo (ml/min) voidaan arvioida seerumin kreatiniiniarvon (mg/dl) perusteella seuraavan laskukaavan avulla:

$$CL_{cr} = \frac{[140 - \text{ikä(vuotta)}] \times \text{paino(kg)}}{(72 \times \text{seerumin kreatiniiniarvo (mg/dl)})} \quad (x0,85 \text{ naisilla})$$

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

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

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

*Maksan ja munuaisten vajaatoimintaa sairastavat:* annostuksen muuttamista suositellaan (ks. edellä, Keskivaikeaa tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavat).

### 4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, apuaineelle, hydroksitsiinille tai jollekin piperatsiinijohdokselle.

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

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

### 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.

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

Kalvopäällysteisiä tabletteja ei suositella alle 6-vuotiaiden lasten hoitoon, koska tämän lääkemuodon käytön yhteydessä asianmukaiset annosmuutokset eivät ole mahdollisia.

Antihistamiinit estävät ihoreaktioita allergiatesteissä. Setiritsiinin käyttö on lopetettava kolme vuorokautta ennen allergiatestejä.

### 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Setiritsiinin farmakokineettisten, farmakodynaamisten ja siedettävyysominaisuuksien 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.

### 4.6 Raskaus ja imetys

#### *Raskaus*

Setiritsiinille altistuneista raskauksista on hyvin vähän kliinistä tietoa. Eläinkokeiden tulokset eivät viittaa siihen, että setiritsiinillä olisi suoria tai epäsuoria haitallisia vaikutuksia raskauteen, alkion tai sikiön kehitykseen, synnytykseen tai postnataaliseen kehitykseen. Valmisteen määräämisessä raskaana oleville naisille on oltava varovainen.

### *Imetys*

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.

## **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 potilas aikoo ajaa autoa, ryhtyä mahdollisesti vaaraa aiheuttaviin toimiin tai käyttää koneita, hänei saa ylittää suositusannoksia ja potilaan vaste lääkehoitoon on huomioitava. Alkoholin tai muiden keskushermostoa lamaavien aineiden samanaikainen käyttö voi aiheuttaa herkille potilaille vireystilan ja suorituskyvyn voimakkaampaa heikkenemistä.

## **4.8 Haittavaikutukset**

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

Vaikka setiritsiini on selektiivinen perifeeristen H1-reseptorien salpaaja 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 setiritsiinihydrokloridihoidon lopettamisen jälkeen.

### *Kliiniset tutkimukset*

Kaksoissokkoutetuissa kontrolloiduissa kliinisissä tai farmakokliinisissä 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:

<b>Haittavaikutus (WHO-ART)</b>	<b>Setiritsiini 10 mg (n= 3260)</b>	<b>Lumelääke (n = 3061)</b>
Yleisoireet		
Uupumus	1,63 %	0,95 %
Keskus- ja ääreishermosto		
Heitehuimaus	1,10 %	0,98 %
Päänsärky	7,42 %	8,07 %
Ruoansulatuselimistö		
Vatsakipu	0,98 %	1,08 %
Suun kuivuminen	2,09 %	0,82 %
Pahoinvointi	1,07 %	1,14 %
Psyykkiset häiriöt		
Uneliaisuus	9,63 %	5,00 %
Hengityselimet		
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.

Lumelääkekontrolloituihin kliinisiin tai farmakokliinisiin tutkimuksiin osallistuneissa lapsissa, jotka olivat iältään 6 kuukaudesta 12 vuoteen, 1 %:lla potilaista tai yleisemmin esiintyneitä haittavaikutuksia olivat:

<b>Haittavaikutus (WHO-ART)</b>	<b>Setiritsiini (n=1656)</b>	<b>Lumelääke (n =1294)</b>
Ruoansulatuselimistö Ripuli	1,0 %	0,6 %
Psyykkiset häiriöt Uneliaisuus	1,8 %	1,4 %
Hengityselimet Nuha	1,4 %	1,1 %
Yleisoireet Uupumus	1,0 %	0,3 %

#### *Myyntiluvan saamisen jälkeinen käyttökokemus*

Kliinisissä tutkimuksissa raportoitujen ja edellä lueteltujen haittavaikutusten lisäksi myyntiluvan saamisen jälkeisen käyttökokemuksen yhteydessä on raportoitu yksittäisinä tapauksina seuraavia haittavaikutuksia. Ilmoitetut haittavaikutukset on luokiteltu MedDRA-elinjärjestelmän mukaisesti ja esiintymistiheys on arvioitu myyntiluvan saamisen jälkeiseen käyttökokemukseen perustuen. Esiintymistiheys on arvioitu seuraavasti: Hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), 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.

#### *Psyykkiset häiriöt:*

Melko harvinainen: agitaatio

Harvinainen: aggressiivisuus, sekavuus, masennus, aistiharhat, unettomuus

Hyvin harvinainen: nykimisoireet.

#### *Hermosto:*

Melko harvinainen: parestesiat

Harvinainen: kouristukset, liikehäiriöt

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

Tuntematon: amnesia, muistin heikentyminen.

#### *Silmät:*

Hyvin harvinainen: mukautumishäiriöt, näön sumeneminen, silmän kiertoliike.

#### *Sydän:*

harvinainen: takykardia.

#### *Ruoansulatuselimistö:*

melko harvinainen: ripuli.

#### *Maksa ja sappi:*

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

#### *Iho ja ihonalainen kudokset:*

melko harvinainen: kutina, ihottuma

harvinainen: nokkosihottuma

hyvin harvinainen: angioneuroottinen edeema, toistopunoittuma (erythema fixum).

#### *Munuaiset ja virtsatie:*

hyvin harvinainen: dysuria, kastelu.

#### *Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat:*

melko harvinainen: voimattomuus, huonovointisuus

harvinainen: turvotus.

#### *Tutkimukset:*

harvinainen: painon nousu.

## **4.9 Yliannostus**

### *Oireet*

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

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

### *Hoito*

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 dialyysin avulla.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: piperatsiinijohdokset, ATC-koodi R06A E07.

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.

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.

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. 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.

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.

## 5.2 Farmakokinetiikka

Plasman vakaan tilan pitoisuus on noin 300 ng/ml ja se saavutetaan  $1,0 \pm 0,5$  tunnin kuluessa. Setiritsiinin ei havaittu kertyvän elimistöön kymmenen vuorokauden ajan annettujen 10 mg:n vuorokausiannosten yhteydessä. 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.

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

Setiritsiini ei käy läpi laajaa alkureitin metaboliaa. Noin kaksi kolmasosaa annoksesta erittyy muuttumattomana aineena virtsaan. Terminaalinen puoliintumisaika on noin 10 tuntia.

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 muista tutkimuspotilaista saatuihin tuloksiin. Näiden iäkkäiden vapaaehtoisten setiritsiinipuhdistuman heikkeneminen näytti olevan yhteydessä heidän munuaistensa toiminnan heikkenemiseen.

*Lapset, imeväisikäiset ja pikkulapset:* Setiritsiinin puoliintumisaika oli 6–12-vuotiaiden lasten elimistössä noin 6 tuntia ja 2–6-vuotiaidenlasten 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. Keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien elimistössä puoliintumisaika oli pidentynyt kolminkertaiseksi ja puhdistuma oli vähentynyt 70 % terveisiin vapaaehtoisiin 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 vapaaehtoisiin verrattuna. Setiritsiini poistuu elimistöstä heikosti hemodialyysin avulla. Keskivaikeaa 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 vapaaehtoiisiin 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, geenitoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä reproduktiotoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

*Tablettiydin:*

Selluloosa, mikrokiteinen

Laktoosimonohydraatti

Krospovidoni

Vedetön kolloidinen piidioksidi

Magnesiumstearaatti

*Kalvopäällyste:*

Hypromelloosi

Makrogolistearaatti

Selluloosa, mikrokiteinen

Propyleeniglykoli

Titaanidioksidi (E 171)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

2 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysohjeita.

### **6.5 Pakkaustyypit ja pakkauskoot**

Läpipainopakkaus

(I) 60µm PVC / 45µm Al / 25µm OPA

(II) 20µm Al

HDPE-tablettipurkki, jossa LDPE-korkki.

7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 90 tai 100 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Käyttö- ja käsittelyohjeet**

Ei erityisvaatimuksia.

**7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Actavis Group PTC ehf.  
Reykjavikurvegi 76-78  
IS-220 Hafnarfjordur  
Islanti

**8. MYYNTILUVAN NUMERO**

16838

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

21.1.2002 / 1.8.2007

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

12.9.2011