

## SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

### 1. HEITI LYFS

Histasín 10 mg filmuhúðaðar töflur

### 2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 10 mg cetirizín tvíhýdróklóríði

Hjálparefni: Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 117 mg laktósa einhýdrati

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

### 3. LYFJAFORM

Filmuhúðaðar töflur

Hvítar eða nærri hvítar, sporöskjulaga filmuhúðaðar töflur merktar með „C“ á annarri hliðinni og með „J“ og „E“ sitt hvoru megin við deiliskoru á hinni hliðinni.

### 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

#### 4.1 Ábendingar

Fyrir fullorðna og börn 6 ára og eldri:

- Cetirizín er ætlað til að létta á einkennum frá nefi og augum hjá þeim sem hafa árstíðabundið eða stöðugt ofnæmiskvef.
- Cetirizín er ætlað til að létta á einkennum langvinnis ofsakláða af óþekktum orsökum.

#### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

*Börn 6 til 12 ára:* 5 mg tvisvar á dag (hálf tafla tvisvar á dag).

*Fullorðnir og unglingar eldri en 12 ára:* 10 mg einu sinni á dag (ein tafla).

Töflunum þarf að kyngja með glasi af vökva.

*Aldraðir:* Gögn benda ekki til að minnka þurfi skammtastærðir vegna aldurs ef starfsemi nýrna er eðlileg.

*Sjúklingar með meðal eða mikið skerta nýrnastarfsemi:* Ekki liggja fyrir upplýsingar um samband virkni og öruggrar skömmtunar hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Cetirizín skilst aðallega út með þvagi (sjá kafla 5.2) þannig að miða þarf tíðni skammta við nýrnastarfsemi hvers sjúklings í þeim tilfellum þar sem ekki er val um annars konar meðferð. Miða má skömmun við töfluna hér að neðan. Til að nota töfluna þarf að áætla kreatínín úthreinsun (CL<sub>cr</sub>). CL<sub>cr</sub> (ml/mín.) má áætla út frá kreatíníni í sermi (mg/dl) skv. eftirfarandi formúlu:

$$CL_{cr} = \frac{[140 - \text{aldur}(\text{ár})] \times \text{þyngd}(\text{kg})}{(72 \times \text{kreatínín í sermi (mg/dl)})} \quad (x 0,85 \text{ fyrir konur})$$

## Skammtar fyrir fullorðna sjúklinga með skerta nýrnastarfsemi

Hópur	Kreatínín úthreinsun (ml/mín.)	Skammtar og tíðni
Eðlileg	≥80	10 mg einu sinni á dag
Lítið	50 – 79	10 mg einu sinni á dag
Meðal	30 – 49	5 mg einu sinni á dag
Mikið	30	5 mg annan hvern dag
Lokastig nýrnasjúkdóms Sjúklingar í blóðskilun	10	Ekki er mælt með notkun lyfsins

Hjá börnum með skerta nýrnastarfsemi þarf að ákveða skammta fyrir hvern einstakling og taka mið af virkni nýrna, aldri og þyngd.

*Sjúklingar með lifrarskaða:* Sjúklingar sem eingöngu eru með skerta lifrastarfsemi mega taka venjulega skammta.

*Sjúklingar með skerta lifrastarfsemi og skerta nýrnastarfsemi:* Miða þarf skömmtun við ástand sjúklings (sjá „Sjúklingar með meðal- eða mikið skerta nýrnastarfsemi“ hér að ofan).

### 4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu, einhverju hjálparefnum, hýdroxýzín eða einhverjum piperazín afleiðum.

Sjúklingar með alvarlega skerta nýrnastarfsemi eða minni en 10 ml/mín. kreatínín úthreinsun.

Lyfið inniheldur laktósa. Sjúklingar með galaktósaóþol, laktasaskort eða vanfrásog glúkósa-galaktósa, sem eru sjaldgæfir arfgengir kvillar, skulu ekki nota lyfið.

### 4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Við inntöku venjulegra meðferðarskammta hafa ekki komið fram marktækar milliverkanir við áfengi (við alkóhólmagn í blóði 0,5 g/l). Engu að síður er mælt með að farið sé varlega í neyslu áfengis samfara töku lyfsins.

Flogaveikisjúklingar og sjúklingar sem eiga það til að fá krampaflog þurfa að gæta varúðar við töku lyfsins.

Lyfið er ekki ætlað börnum yngri en 6 ára þar sem form lyfsins, sem filmuhúðaðar töflur, býður ekki upp á viðeigandi skömmtun.

Andhistamín hamla ofnæmishúðprófum og nauðsynlegt er að hætta gjöf lyfsins þremur dögum áður áður en þau eru framkvæmd.

Sjúklingar með galaktósaóþol, laktasaskort eða vanfrásog glukósagalaktósa, sem eru mjög sjaldgæfir arfgengir kvillar, skulu ekki nota lyfið.

### 4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki er búist við milliverkunum við cetirizín vegna. lyfjahvörfa, lyfhrifa og hvernig það þolist. Í tilraunum með milliverkanir lyfja komu hvorki fram lyfhrifa né marktækar lyfjahvarfa milliverkanir við pseudoefdrín eða teófyllín (400 mg á dag).

Fæðuneysla minnkar ekki upptöku cetirizíns en dregur þó úr hraða hennar.

## 4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

### Meðganga

Litlar klínískar upplýsingar eru fyrirbyggjandi um notkun cetirizíns á meðgöngu.

Dýrarannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á meðgöngu, fósturvísis-/fósturþroska, fæðingu eða þroska eftir fæðingu.

Gæta skal varúðar þegar lyfinu er ávísað til þungaðra kvenna.

### Brjóstgjöf

Cetirizín skilst út í brjóstamjólk kvenna í styrkleika sem samsvarar 0,25 til 0,90 af þeim gildum sem mæld voru í plasma, háð því hvenær sýnið var tekið eftir lyfjagjöf. Þess vegna þarf að gæta varúðar þegar cetirizín er gefið konum sem eru með barn á brjósti.

## 4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Hlutlægar mælingar á aksturshæfni, dagsyfju og hæfni við færibandavinnu hafa ekki sýnt fram á nein klínísk marktæk áhrif af ráðlögðum 10 mg skammti. Sjúklingar sem ætla að aka, taka þátt í athöfnum sem geta verið hættulegar eða stjórna vélum, ættu ekki að taka stærri skammta en mælt er með og þurfa að gera ráð fyrir mögulegum einstaklingsbundnum áhrifum af lyfinu. Hjá næmum einstaklingum getur samhliða notkun áfengis eða annarra efna, sem hafa slævandi áhrif á miðtaugakerfið, dregið meira úr eftirtekt og viðbragðsflýti en venjulega.

## 4.8 Aukaverkanir

Klínískar rannsóknir hafa leitt í ljós að í þeim skömmtum sem mælt er með hefur cetirizín minniháttar óæskileg áhrif á miðtaugakerfi, þ.m.t. svefndruna, þreytu, svima og höfuðverk. Í nokkrum tilfellum hafa komið fram þversagnarkennd örvandi áhrif á miðtaugakerfi.

Þótt cetirizín sé sértækur hemill á H<sub>1</sub>-yfirborðsviðtaka og hafi hlutfallslega litla andkólínerga virkni, hafa einstök tilfelli um erfiðleika við þvaglát verið tilkynnt, truflanir á sjónstillingu og munnþurrk.

Tilfelli um óeðlilega lifrarstarfsemi og aukna þéttni lifrarensíma samfara aukningu á gallrauða hafa verið tilkynnt. Yfirleitt hverfa þessi einkenni þegar meðferð með cetirizín tvíhýdróklóríði er hætt.

### Klínískar rannsóknir

Tvíblindar klínískar lyfjafraðilegar samanburðarrannsóknir þar sem cetirizín er borið saman við lyfleysu eða önnur andhistamín í ráðlögðum skömmtum (10 mg á dag fyrir cetirizín) og mælanleg gögn um öryggi eru til fyrir, taka til yfir 3200 einstaklinga sem útsettir voru fyrir cetirizíni. Úr þessum hópi voru teknar saman eftirfarandi niðurstöður um aukaverkanir af inntöku cetirizíns 10 mg í samanburði við lyfleysu, með tíðni 1,0% eða hærrí:

Aukaverkun (WHO-ART)	Cetirizine 10 mg (n= 3260)	Lyfleysa (n = 3061)
Almennar aukaverkanir		
Þreyta	1,63 %	0,95 %
Mið- og úttaugakerfið		
Svimi	1,10 %	0,98 %
Höfuðverkur	7,42 %	8,07 %
Meltingarfæri		
Kviðverkir	0,98 %	1,08 %
Munnþurrkur	2,09 %	0,82 %
Ógleði	1,07 %	1,14 %
Geðræn vandamál		
Svefndrungi	9,63 %	5,00 %
Öndunarfæri		
Kokbólga	1,29 %	1,34 %

Tölfræðilega reyndist svefndrungi algengari en hjá þeim sem tóku lyfleysu en var í flestum tilfellum mildur eða meðal mikill. Aðrar hlutlægar rannsóknir hafa sýnt fram á að ráðlagður skammtur hefur ekki áhrif á venjulegar daglegar athafnir hjá heilsuhraustu ungu fólki.

Aukaverkanir með tíðni 1% eða meira hjá börnum á aldrinum 6 mánaða til 12 ára, sem tekin voru með í klínískum lyfjafræðilegum samanburðarrannsóknum, voru eftirfarandi:

Aukaverkanir (WHO-ART)	Cetirizine (n=1656)	Lyfleysa (n =1294)
Meltingarfæri Niðurgangur	1,0 %	0,6 %
Geðræn vandamál Svefndrungi	1,8 %	1,4 %
Öndunarfæri Nefslímubólga	1,4 %	1,1 %
Almennar aukaverkanir Þreyta	1,0 %	0,3 %

#### *Reynsla fengin eftir markaðssetningu*

Til viðbótar þeim aukaverkunum sem tilkynnt var um í klínískum rannsóknum og sýndar eru hér að ofan hafa eftirfarandi sjaldgæfar aukaverkanir verið tilkynntar eftir markaðssetningu lyfsins (Sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ), koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ )).

#### *Blóð og eitlar*

Koma örsjaldan fyrir: Blóðflagnafæð

#### *Ónæmiskerfi*

Mjög sjaldgæfar: Ofnæmi

Koma örsjaldan fyrir: Ofnæmislost

#### *Geðræn vandamál*

Sjaldgæfar: Æsingur

Mjög sjaldgæfar: Árásarhneigð, rugl, þunglyndi, ofskynjanir, svefnleysi

Koma örsjaldan fyrir: Vöðvakippir

#### *Taugakerfi*

Sjaldgæfar: Náladofi

Mjög sjaldgæfar: Krampar, hreyfitruflanir

Koma örsjaldan fyrir: Truflað bragðskyn, aðsvif, skjálfti, truflanir á vöðvaspennu, hreyfingatregða

Tíðni ekki þekkt: minnisleysi, minnisskerðing

#### *Augu*

Koma örsjaldan fyrir: Truflanir á sjónstillingu, óskýr sjón, augnknattahreyfingar

#### *Hjarta*

Mjög sjaldgæfar: Hraðtaktur

#### *Meltingarfæri*

Sjaldgæfar: Niðurgangur

#### *Lifur og gall*

Mjög sjaldgæfar: Óeðlileg lifrarstarfsemi (aukning transamínasa, aukning á alkalískum fosfatasa, gamma-glutamyl transferasa og gallrauða.)

#### *Húð og undirhúð*

Sjaldgæfar: Kláði, útbrot

Mjög sjaldgæfar: Ofsakláði

Koma örsjaldan fyrir: Ofsabjúgur, lyfjaútbrot

#### *Nýru og þvægfæri*

Koma örsjaldan fyrir: Þvaglátstregða, ósjálfráð þvaglát

#### *Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað*

Sjaldgæfar: Þróttleysi, lasleiki

Mjög sjaldgæfar: Bjúgur

#### *Rannsóknaniðurstöður*

Mjög sjaldgæfar: Þyngdaraukning

### **4.9 Ofskömmun**

#### *Einkenni*

Einkenni sem komið hafa fram við ofskömmun cetirizíns eru einkum tengd miðtaugakerfinu eða benda til andkólínegra áhrifa. Aukaverkanir sem greint hefur verið frá eftir inntöku á a.m.k. 5-földum ráðlögðum dagskammti eru: Rugl, niðurgangur, svimi, þreyta, höfuðverkur, lasleiki, ljósopsvíkkun, kláði, órói, róandi áhrif, syfja, hugstol, hraðtaktur, skjálfti og þvagteppa.

#### *Meðferð*

Engin sértæk mótefni eru þekkt við cetirizíni.

Við ofskömmun er mælt með stuðningsmeðferð og meðhöndlun einkenna. Magaskolun kemur til álíta ef stutt er liðið frá inntöku.

Skilun hreinsar cetirizín ekki vel út.

## **5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **5.1 Lyfhrif**

Flokkun eftir verkun: Ofnæmislyf til almennrar verkunar, Piperazínafleiður, ATC flokkur: R06A E07.

Cetirizín, sem er umbrotsefni úr hýdroxýzíni í mönnum, er öflugur og sértækur hemill á

H<sub>1</sub>-yfirborðsviðtaka. Rannsóknir *in vitro* á viðtakabindingu hafa ekki sýnt mælanlega sækni á aðra en H<sub>1</sub>-viðtaka.

Í viðbót við blokkun H<sub>1</sub> viðtaka hefur verið sýnt fram á virkni cetirizíns gegn ofnæmi: 10 mg skammtur einu sinni eða tvisvar á dag hamlar síðfasa aukningu eosínófila í húð og augnslímhúð hjá þeim sem hafa ofnæmi og komast í snertingu við ofnæmisvald.

Rannsóknir á heilbrigðum sjálfboðaliðum sýna fram á að 5 og 10 mg af cetirizíni hindra rauðkláðapöt og ertiroða sem stafa af mjög mikilli þéttni histamíns í húð en ekki hefur verið hægt að staðfesta fylgni áhrifanna. Í 35 daga langri rannsókn á börnum á aldrinum 5 til 12 ára kom ekki fram þolmyndun gegn andhistamín virkni (bæling á rauðkláðapoti og ertiroða) cetirizíns. Þegar meðferð með cetirizíni er hætt eftir endurtekna gjöf nær húðin eðlilegu næmi sínu fyrir histamíni innan þriggja daga.

Í sex vikna langri samanburðarrannsókn með lyfleysu á 186 sjúklingum með ofnæmiskvef og einnig vægan eða meðal mikinn astma, drógu 10 mg af cetirizíni úr einkennum ofnæmiskvefsins og höfðu ekki áhrif á lungnastarfsemi. Niðurstöður rannsóknarinnar renna stöðum undir öryggi við notkun cetirizín fyrir ofnæmissjúklinga með vægan eða meðal mikinn astma.

Í sambandarrannsókn með lyfleysu voru gefnir stórir skammtar af cetirízíni, þ.e. 60 mg daglega í sjö daga. Ekki kom fram tölfræðilega marktæk lenging á QT bili.

Sýnt hefur verið fram á að cetirízín í ráðlögðum skömmtum bætir lífsgæði sjúklinga með árstíðabundið eða stöðugt ofnæmiskvef.

## 5.2 Lyfjahvörf

Í jafnvægi er hámarksþéttni lyfsins í plasma u.þ.b. 300 ng/ml, hún næst á  $1,0 \pm 0,5$  klst. Eftir inntöku 10 mg á dag í 10 daga hefur ekki orðið vart uppsöfnunar cetirízíns. Dreifing lyfjavarfagilda breyta eins og hámarksþéttni í plasma ( $C_{max}$ ) og flatarmáls undir kúrfu (AUC) er eintoppa hjá mönnum. Fæðuneysla minnkar ekki frásog cetirízíns en frásogshraði þess minnkar. Aðgengi í líkamanum er svipað hvort sem cetirízín er gefið sem lausn, hylki eða töflur.

Dreifingarrúmmál er 0,50 l/kg. Próteinbinding cetirízín í plasma er  $93 \pm 0,3\%$ . Cetirízín breytir ekki próteinbindingu warfaríns.

Cetirízín verður ekki fyrir miklu umbroti við fyrstu umferð í lifur. Um tveir þriðju hlutar skammts skiljast óbreyttir út með þvagi. Loka helmingunartími er u.þ.b. 10 klst.

Cetirízín sýnir línuleg lyfjahvörf á bilinu 5 til 60 mg.

### *Sérstakir hópar*

*Aldraðir:* Helmingunartími eftir inntöku á stökum 10 mg skammti var um 50% lengri og úthreinsun minnkuð um 40% hjá 16 öldruðum einstaklingum borið saman við venjulega einstaklinga. Minnkun úthreinsunar hjá þessum öldruðu einstaklingum virtist vera tengd minnkaðri nýrnastarfsemi.

*Börn og smábörn:* Helmingunartími cetirízíns var um 6 klst. hjá börnum 6 - 12 ára og 5 klst. hjá börnum 2 - 6 ára. Hjá smábörnum á aldrinum 6 til 24 mánaða er hann um 3,1 klst.

*Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi:* Lyfjahvörf lyfsins voru svipuð hjá sjúklingum með milda skerðingu (úthreinsun kreatínins meiri en 40 ml/mín.) og hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum. Hjá sjúklingum með meðal skerta nýrnastarfsemi var helmingunartími þrefaldur og minnkun úthreinsunar 70% miðað við hrausta sjálfboðaliða. Hjá sjúklingum í blóðskilun (úthreinsun kreatínins minni en 7 ml/mín.) var helmingunartími þrefaldur og minnkun úthreinsunar 70% miðað við venjulega einstaklinga eftir inntöku á stökum 10 mg skammti. Cetirízín hreinsast illa út með blóðskilun. Skammtastærðir þarf að aðlaga sjúklingum með meðal eða alvarlega skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2).

*Sjúklingar með skerta lifrastarfsemi:* Hjá sjúklingum með króníska lifrarsjúkdóma (lifrarfrumuskemmdir, kólestatíska- og gall-skorpulífur) sem fengu stakan 10 eða 20 mg skammt af cetirízíni, var helmingunartími 50% lengri og úthreinsun 40% minni miðað við heilbrigða einstaklinga. Skammtastærðum þarf aðeins að breyta hjá sjúklingum með skerta lifrastarfsemi ef þeir eru jafnframt með skerta nýrnastarfsemi.

## 5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðaeftni, krabbameinsvaldandi áhrifum og eiturverkunum á æxlun.

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

*Töflukjarni:*

Sellulósi, örkristallaður  
Laktósa monohýdrat  
Krospóvidón  
Kísilkvoða, vatnsfrí  
Magnesíumstearat

*Filmuhúð:*

Hýprómellósa  
Makrógólstearat  
Sellulósi, örkristallaður  
Própýlenglýkól  
Títandíoxíð (E171)

### **6.2 Ósamrýmanleiki**

Á ekki við.

### **6.3 Geymsluþol**

3 ár.

### **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

### **6.5 Gerð íláts og innihald**

Þynnupakkning (ál/ál) og HDPE lyfjaglös.  
Töflur 10 mg: 10 stk.; 30 stk.; 100 stk.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

### **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun <og önnur meðhöndlun>**

Engin sérstök fyrirmæli.  
Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

Actavis hf.  
Reykjavíkurvegur 76-78  
IS-220 Hafnarfjörður  
Sími 550 3300  
actavis@actavis.is

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

Töflur 10 mg: 950211 (IS)

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR  
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: Töflur 10 mg: 1. júní 1997  
Dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 24. febrúar 2009.

**10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

21. febrúar 2011.