

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

SETRAZİN 10 mg film tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir film tablet 10 mg setirizin dihidroklorür içermektedir.

Yardımcı maddeler:

Lactopress spray dried 250-Fast Flo laktoz.....45mg

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet

Beyaz renkli, oblong , bir yüzü çentikli film kaplı tabletler.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Setirizin, erişkinlerde ve 6 yaş ve üzeri çocuklarda:

Alerjik rinitin nazal ve oküler semptomlarının tedavisinde, kronik idiyomatik ürtikerin semptomlarının tedavisinde ve kaşıntının semptomatik tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

6 yaş ve üstü çocuklarda ile erişkinlerde: Semptomların şiddetine göre günde bir kez 5 mg (1/2 tablet) veya 10 mg (1 tb) uygulanır.

Uygulama şekli:

SETRAZİN 10 mg Film Tablet ağızdan kullanım içindir, bir bardak su ile birlikte yutulmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Doz aralıkları kişinin böbrek fonksiyonlarına göre ayarlanır. Aşağıdaki tabloyu kullanarak gösterildiği şekilde dozu ayarlanır. Bu tabloyu kullanabilmek için hastanın kreatinin klerensi [(CLcr), ml/dak] hesaplanmalıdır.

CLcr (ml/dak) değeri; serum kreatinin değeri (mg/dl) üzerinden aşağıdaki formüle göre hesaplanır.

$$\text{CLcr (ml/dak)} = \frac{[140\text{-yaş (yıl)] x ağırlık (kg)}{72 \times \text{serum kreatinin (mg/dl)}} \quad (\times 0.85 - \text{kadınlarda})$$

Böbrek fonksiyon bozukluğu olan erişkin hastalarda doz ayarlaması:

Grup	Kreatinin klerensi (ml/dak)	Doz ve doz sıklığı
Normal	≥ 80	Günde bir kez 10 mg
Hafif	50 - 79	Günde bir kez 10 mg
Orta	30 - 49	Günde bir kez 5 mg
Ağır	< 30	İki günde bir, bir kez 5 mg
Son dönem böbrek yetmezliğinde ve diyalizdeki hastalarda	< 10	Kontrendike

Böbrek yetmezliği olan pediyatrik hastalarda doz, hastanın renal klerensi ve vücut ağırlığı göz önüne alınarak bireyselleştirilmelidir.

Karaciğer yetmezliği:

Sadece karaciğer yetmezliği olan hastalarda herhangi bir doz ayarlanmasına gerek yoktur.

Karaciğer ve böbrek yetmezliği bir arada görülen hastalarda ise doz ayarlaması önerilir. (bkz. "Böbrek yetmezliği" bölümü).

Pediyatrik popülasyon:

"Pozoloji/ uygulama sıklığı ve süresi" bölümüne bakınız.

Geriyatrik popülasyon:

Veriler, böbrek fonksiyonu normal olan yaşlılarda, doz azaltılmasının gerekmediğini ortaya koymuştur.

4.3. Kontrendikasyonlar

- SETRAZİN'in etkin maddesine veya yardımcı maddelerden herhangi birine, hidrosizine veya piperazin türevlerinden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık öyküsü olan hastalarda,
- Kreatinin klerensinin 10 ml/dk'nın altında olduğu ağır böbrek yetmezliğindeki hastalarda,
- Galaktoz intoleransı, Lapp laktaz eksikliği veya glukoz-galaktoz malabsorpsiyonu gibi nadir kalıtsal rahatsızlığı olan hastalarda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Setirizin, terapötik dozlarda, alkol (kandaki 0.5 g/l'lık bir alkol düzeyi için) ile klinik olarak anlamlı bir etkileşim göstermemiştir, ancak alkolle birlikte alındığında dikkatli olunması önerilir.

Setirizin üriner retansiyon riskini artırabileceğinden, üriner retansiyona eğilim faktörleri (örn. omurilik lezyonu, prostatik hiperplazi) olan hastalarda dikkatli olunmalıdır.

Epileptik hastalarda ve konvülsiyon riski olan hastalarda dikkat edilmesi önerilir.

6 yaş altı çocuklarda SETRAZİN 10 mg Film Tablet'in kullanımı önerilmez çünkü bu formülasyon doğru doz adaptasyonuna izin vermemektedir.

SETRAZİN laktoz içerir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorbsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Setirizinin psödoefedrin, antipirin, simetidin, ketokonazol, eritromisin ve azitromisin ile farmakokinetik etkileşim çalışmaları yapılmış ve hiçbir farmakokinetik etkileşim gözlenmemiştir. Teofilin (günde bir kez 400 mg) ve setirizin ile yapılan bir çoklu doz çalışmasında, setirizinin klerensinde küçük bir düşüş (%16) gözlenmiş ancak setirizin ile birlikte uygulanan teofilinin dağılımı değişmemiştir.

Setirizin ile eşzamanlı uygulanan simetidin, glipizid, diazepam, antipirin ve psödoefedrin ile yapılan çalışmalarda, advers farmakodinamik etkileşimlere dair bir kanıt saptanmamıştır.

Setirizin ile eşzamanlı uygulanan azitromisin, eritromisin, ketokonazol, teofilin ve psödoefedrin ile yapılan çalışmalarda herhangi bir advers klinik etkileşime rastlanmamıştır. Özellikle, setirizinin makrolidler veya ketokonazol ile birlikte uygulanması sonucunda klinik olarak anlamlı hiçbir EKG değişikliği hiçbir zaman gözlenmemiştir.

Ritonavir (günde iki kez 600 mg) ve setirizin (günde 10 mg) ile yapılan bir çoklu doz çalışmasında, setirizine maruziyet yaklaşık %40 artmış, setirizin ile birlikte uygulandığında ritonavirin dağılımı hafifçe değişmiştir (-%11).

Gıdalarla alındığında emilim miktarı azalmamış ancak emilim hızında bir azalma olmuştur.

Antihistaminikler alerji deri testlerini inhibe etmektedir, bu nedenle bu testlerin uygulanmasından önce 3 günlük bir temizlenme periyodu önerilmektedir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye:

Gebelik kategorisi: B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon):

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar setirizin ile tedavi edilebilir. Setirizin ve oral kontraseptiflerin eş zamanlı kullanımının kontrasepsiyon etkinliğini azaltması beklenmez.

Gebelik dönemi

Setirizin için gebeliklerde maruz kalmaya ilişkin mevcut klinik veri çok azdır.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik, embriyonal/fötal gelişim, doğum ya da doğum-sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir.

Gebe kadınlara ancak mutlak gerekli olduğunda uygulamalı ve verilirken tedbirli olunmalıdır.

Laktasyon dönemi

Setirizin uygulanmasından sonra örneklem zaman noktalarına bağlı olarak plazmada ölçülene göre %25-%90 konsantrasyonlarında anne sütüne geçer; bu nedenle, emziren kadınlarda kullanılması önerilmez.

Üreme yeteneği/Fertilite

Hayvanlardaki çalışmalar setirizinin fertiliteye etkisinin olmadığı göstermiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Önerilen 10 mg dozda, araç kullanma becerisi, uykuya dalma ve simule montaj hattı performansına (ilacın sedatif etkisini ölçmede kullanılan, gerçek iş ortamındaki performansı temsil eden, bilgisayarla yapılan ve uyku halindeki tüm değişkenlere hassas ölçüm testi) ait objektif ölçümlerde, klinik olarak anlamlı bir etki saptanmamıştır. Araç kullanmayı planlayan, potansiyel olarak tehlikeli aktivitelerde çalışan ve makine kullanan hastalar, önerilen dozu aşmamalı ve tıbbi ürüne verdikleri yanıtı dikkate almalıdırlar.

Bu tip duyarlı hastalarda, setirizinin alkol veya diğer santral sinir sistemi depresanları ile eşzamanlı kullanımı, uyanıklıkta azalmaya ve performans bozukluğuna yol açabilir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Klinik çalışmalar, önerilen dozda setirizinin, santral sinir sistemi üzerinde somnolans, halsizlik, sersemlik hali ve baş ağrısı gibi minör advers etkiler gösterdiğini ortaya koymuştur. Bazı olgularda paradoksal santral sinir sistemi stimülasyonu bildirilmiştir.

Setirizin, selektif periferik H₁-reseptör antagonisti olmasına ve antikolinergik aktiviteden görece bağımsız olmasına rağmen, bireysel olgularda idrar yapma zorluğu, gözde uyum bozuklukları ve ağız kuruluğu bildirilmiştir.

Bilirubin yükselmesinin eşlik ettiği karaciğer enzimlerinde yükselme ile birlikte karaciğer fonksiyon anormalliği örnekleri bildirilmiştir. Bu durum genellikle, ilaç kesildiğinde sona ermektedir.

Klinik çalışmalarda, plaseboya göre istatistiksel olarak daha sık görülen somnolans, olguların çoğunluğunda hafif ila orta şiddettedir. Diğer çalışmalarda kullanılan objektif testler, sağlıklı genç gönüllülerde, önerilen günlük dozda, günlük aktivitelerin etkilenmediğini göstermiştir.

İstenmeyen etkiler MedDRA Sistem Organ Sınıfı'na göre ve sıklık gruplandırması aşağıda belirtildiği şekilde tanımlanmıştır (Bu advers etkilerden işaretli olanlar sadece plasebo kontrollü klinik çalışmalarda bildirilmiştir, işaret taşımayanlar ise pazarlama sonrası deneyimlere aittir);

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10000$ ila $< 1/1000$); çok seyrek ($< 1/10000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)

Kan ve lenfatik bozukluklar:

Çok seyrek: Trombositopeni

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Seyrek: Aşırı duyarlılık

Çok seyrek: Anafilaktik şok

Metabolizma ve beslenme hastalıkları:

Bilinmiyor: İştah artışı

Psikiyatrik bozukluklar:

Yaygın: Somnolans^{a,b}

Yaygın olmayan: Ajitasyon

Seyrek: Saldırganlık, konfüzyon, depresyon, halüsinasyon, uykusuzluk

Çok seyrek: Tik

Bilinmiyor: İntihar düşüncesi

Sinir sistemi bozuklukları:

Yaygın: Sersemlik hissi^a, baş ağrısı^a

Yaygın olmayan: Parestezi

Seyrek: Konvülsiyonlar, hareket bozuklukları

Çok seyrek: Tat alma bozukluğu, diskinezi, distoni, senkop, tremor

Bilinmiyor: Amnezi, hafıza bozukluğu

Göz hastalıkları:

Çok seyrek: Bulanık görme, uyum bozukluğu, okülojirasyon

Kulak ve iç kulak hastalıkları:

Bilinmiyor: Vertigo

Kardiyak bozukluklar:

Seyrek: Taşikardi

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar:

Yaygın: Farenjit^a, rinit^b

Gastrointestinal bozukluklar:

Yaygın: Karın ağrısı^a, ağız kuruluğu^a, mide bulantısı^a, diyare^b

Hepato-biliyer hastalıklar:

Seyrek: Karaciğer fonksiyon bozukluğu (transaminaz, alkalen fosfataz, γ -GT ve bilirubin artışı)

Deri ve derialtı doku bozuklukları:

Yaygın olmayan: Kaşıntı, döküntü

Seyrek: Ürtiker

Çok seyrek: Anjiyonörotik ödem, sabit ilaç erüpsiyonu

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları:

Çok seyrek: Disüri, enürezis

Bilinmiyor: Üriner retansiyon

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin bozukluklar:

Yaygın: Halsizlik^{a,b}

Yaygın olmayan: Asteni, kırıklık

Seyrek: Ödem

Araştırmalar:

Seyrek: Kilo artışı

^a Setirizinin, önerilen (günde 10 mg) dozda plasebo veya diğer antihistaminiklerle karşılaştırıldığı, kontrollü, çift kör, nicelikli güvenilirlik verileri olan klinik veya farmakoklinik çalışmalar ile 3200'den fazla hasta setirizine maruz kalmıştır. Bu toplu verilerden, plasebo kontrollü çalışmalarda, 10 mg setirizin ile yaygın olarak görülen advers olaylardandır.

^b Plasebo kontrollü çalışmalarda, çocuklarda (6 ay-12 yaş) setirizin için yaygın olarak bildirilen advers olaylardandır.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Aşırı dozda setirizin alımını takiben gözlenen belirtilere, esas olarak santral sinir sistemi etkileri veya antikolinergik etki izlenimi veren etkiler eşlik eder.

Önerilen günlük dozun en az 5 katı dozun alımıyla, konfüzyon, diyare, sersemlik hissi, halsizlik, baş ağrısı, kırıklık, midriyazis, kaşıntı, durmaksızın hareketle belirgin aşırı huzursuzluk hali, sedasyon, somnolans, stupor, taşikardi, tremor ve idrar retansiyonu gibi advers olaylar bildirilmiştir.

Setirizinin bilinen spesifik bir antidotu yoktur. Doz aşımı meydana geldiğinde, semptomatik veya destekleyici tedavi önerilir. İlaç kısa süre önce alındıysa gastrik lavaj değerlendirilmelidir. Setirizin, diyaliz ile etkin bir şekilde uzaklaştırılmaz.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Piperazin türevleri

ATC kodu: R06AE07

Hidroksizinin insandaki metaboliti olan setirizin güçlü ve selektif bir periferik H₁-reseptör antagonistidir.

Etki mekanizması: *In vitro* reseptör bağlama çalışmalarında, setirizinin H₁ reseptörlerinin dışındaki reseptörler için ölçülebilir bir afinitesi olmadığı gösterilmiştir. Farelerdeki *ex vivo* deneyler, sistemik olarak uygulanan setirizinin serebral H₁ reseptörleri anlamlı düzeyde işgal etmediğini göstermiştir.

Farmakodinamik etkiler: Setirizin, anti-H₁ etkisinin yanında, antialerjik etkinlik de göstererek, günde bir veya iki kez 10 mg dozunda uygulandığında, antijen maruziyetindeki atopik hastaların cilt ve konjunktivasında, özellikle eozinofiller olmak üzere, enflamasyon hücrelerinin geç faz toplanmasını inhibe eder.

Günde 30 mg dozunda, spesifik alerjen inhalasyonuna maruz kalan astım hastalarında, geç faz bronşiyal konstrüksiyonda, eozinofillerin bronko-alveolar sıvıya akınını inhibe eder. Ayrıca

setirizin, kronik ürtiker hastalarında, kallikreinin intradermal uygulanması ile uyarılan geç faz inflamatuvar reaksiyonu inhibe eder. Ek olarak, alerjik enflamasyon göstergeleri olan ICAM-1 ve VCAM-1 gibi adezyon moleküllerinin ekspresyonunu da azaltır.

Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışmalarda, setirizinin, 5 ve 10 mg dozlarda, deri içine çok yüksek konsantrasyonlarda uygulanan histamin ile indüklenen kızarıklık ve kabarıklık reaksiyonlarını güçlü bir şekilde inhibe ettiği saptanmıştır. Tek doz 10 mg setirizin uygulanmasını takiben etki, deneklerin %50'sinde 20 dakika içinde ve %95'inde 1 saat içinde başlar. Bu etki, tek doz uygulamayı takiben, en az 24 saat sürer. Çocuklarda (5 ila 12 yaş) yapılan 35 günlük bir çalışmada, setirizinin antihistaminik etkisine karşı (kızarıklığın ve kabarıklığın baskılanması) tolerans gelişmediği gözlenmiştir. Yinelene uygulamalardan sonra setirizin ile tedavi kesildiğinde, cildin histamine karşı normal reaktivitesi 3 gün içinde yeniden başlamaktadır.

Hafif-orta şiddetli astımın eşlik ettiği alerjik rinitli 186 hastanın katıldığı plasebo-kontrollü, 6 haftalık bir çalışmada, günde bir kez uygulanan 10 mg setirizin, rinit belirtilerini iyileştirmiş ve pulmoner fonksiyonu değiştirmemiştir. Bu çalışma, hafif-orta şiddetli astımlı alerjik hastalarda setirizin uygulanmasının güvenliliğini desteklemektedir.

Plasebo-kontrollü bir çalışmada, 7 gün boyunca günde 60 mg'lık yüksek dozda verilen setirizin, QT aralığında istatistiksel olarak anlamlı bir uzamaya neden olmamıştır.

Setirizinin önerilen dozda, mevsimsel ve pereniyal alerjik rinitli hastalarda yaşam kalitesini arttırdığı gösterilmiştir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel Özellikler

İnsanlarda, doruk konsantrasyon ve EAA (Eğri Altındaki Alan) gibi farmakokinetik parametrelerin dağılımı benzerdir ve beyaz ve siyah ırktan erişkin erkeklerde setirizin kinetiğinde farklılık gözlemlenmemiştir.

Emilim:

Kararlı-durum maksimum plazma konsantrasyonu yaklaşık 300 ng/ml'dir ve bu konsantrasyona $1,0 \pm 0,5$ saat içinde ulaşılır.

Setirizin, gıdalar ile birlikte alındığında, emilim hızında azalma olmasına karşın, emilim miktarı değişmez. Setirizin, solüsyon, kapsül veya tablet formunda verildiğinde, biyoyararlanımı benzerdir.

Dağılım:

Setirizinin görünür dağılım hacmi 0,5 l/kg'dır. Setirizin plazma proteinlerine $\%93 \pm \%0,3$ oranında bağlanır. Setirizin, varfarinin proteine bağlanmasını değiştirmez.

Biyotransformasyon:

Setirizin yoğun ilk geçiş metabolizmasına uğramaz.

Eliminasyon:

Setirizinin plazma yarılanma ömrü yaklaşık 10 saattir. 10 gün, günde 10 mg dozda setirizin ile birikim gözlenmemiştir. Dozun 2/3'ü değişmeden idrarla atılır.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Setirizin 5 ila 60 mg doz aralığında doğrusal kinetik gösterir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Geriyatrik popülasyon:

On altı yaşlı denekte, tek doz 10 mg oral setirizin uygulanmasını takiben, normal deneklere kıyasla, yarılanma ömrü %50 artmış, klerens %40 azalmıştır. Yaşlı gönüllülerde, setirizin klerensindeki bu azalma, böbrek fonksiyonlarının azalması ile ilişkili görünmektedir.

Pediyatrik popülasyon:

Setirizin yarılanma ömrü 6- 12 yaş arasındaki çocuklarda yaklaşık 6 saat ve 2-6 yaş arasındaki çocuklarda ise 5 saattir. 6 - 24 aylık bebeklerde bu süre 3.1 saate inmiştir.

Böbrek yetmezliği:

Hafif böbrek yetmezliği olan hastalar (kreatinin klerensi 40 ml/dk'dan yüksek olanlar) ile normal gönüllülerde, ilacın farmakokinetiği benzerdir. Orta şiddette böbrek yetmezliği olan hastalarda, yarılanma ömrü, normal gönüllülere kıyasla, 3 kat artmış, klerens %70 azalmıştır.

Tek, oral, 10 mg setirizin dozu verilen hemodiyaliz hastalarında (kreatinin klerensi 7 ml/dk'nın altında olanlar), yarılanma ömrü, normal gönüllülere kıyasla, 3 kat artmış, klerens %70 azalmıştır. Setirizin hemodiyalizle çok az uzaklaştırılır. Orta veya ağır şiddette böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekir (bkz. Bölüm 4.2).

Karaciğer yetmezliği: 10 veya 20 mg tek doz setirizin verilen kronik karaciğer hastalarında (hepatoselüler, kolestatik ve biliyer siroz), yarılanma ömrü, sağlıklı deneklere kıyasla, % 50 artmış ve klerens %40 azalmıştır. Doz ayarlaması, sadece, karaciğer yetmezliğine böbrek yetmezliği de eşlik ediyorsa gereklidir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Klinik-dışı veriler; güvenlilik farmakolojisi, yinelenen doz toksisitesi, genotoksisite, karsinojenik potansiyel ve üreme toksisitesi ile ilgili yapılan konvansiyonel çalışmalar temelinde insanlar için herhangi bir özel tehlike göstermemektedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Lactopress spray dried 250-Fast Flo laktoz

Krospovidon

Mikrokristalin selüloz PH 102

Aerosil 200

Magnezyum stearat

Film kaplama materyali no.:1 (Sepifilm 770 veya Opadry White OYS.7166) :

Hidroksipropil metilselüloz

Mikrokristalin selüloz

Stearik asit

Titanyum dioksit

6.2. Geçimsizlikler

Bulunmamaktadır.

6.3. Raf mr

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

15°C-30°C arasında oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın nitelięi ve içerięi

Şeffaf PVC-PE-PVDC /Al blister
10 film tabletlik blister ambalajlarda bulunur.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel nlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller ‘‘Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmelięi’’ ve ‘‘Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelięi’’ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

NOBEL İLAÇ SANAYİİ VE TİCARET A.Ş.
İnkılap Mah. Akçakoca Sok. No:10
34768 Ümraniye / İSTANBUL
Tel:(216) 633 60 00
Fax:(216) 633 60 01

8. RUHSAT NUMARASI

181/4

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 14.01.1997
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB’N YENİLENME TARİHİ

--