

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Nocedan 5 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 5 mg levosetiritsiinidihydrokloridia (vastaten 4.2 mg levosetiritsiiniä).

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 64,0 mg laktoosimonohydraattia

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti.

Valkoinen tai luonnonvalkoinen, soikea, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti. Toisella puolella merkintä ”L9CZ” ja toisella puolella merkintä ”5”.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Nocedan 5 mg kalvopäällysteiset tabletit on tarkoitettu allergisen nuhan (mukaan lukien jatkuvan allergisen nuhan) ja urtikarian oireiden hoitoon aikuisille ja vähintään 6-vuotiaille lapsille.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus:

Aikuiset ja yli 12-vuotiaat nuoret:

Suosittelun vuorokausiannos on 5 mg (1 kalvopäällysteinen tabletti).

Iäkkäät:

Jos vanhuksella on keskivaikkea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta, suositellaan annoksen muuttamista (ks. Munuaisten vajaatoiminta).

Munuaisten vajaatoiminta:

Annosväli määräytyy yksilöllisesti munuaistoiminnan mukaan. Tarvittaessa annosta voidaan muuttaa seuraavan taulukon mukaan. Annostaulukon käyttöä varten tarvitaan potilaan arvioitu kreatiniinipuhdistuma (CL_{cr}) ml/min. CL_{cr} (ml/min) voidaan laskea seerumin kreatiinista (mg/dl) seuraavaa kaavaa käyttäen:

| | | |
|-------------|---|--------------------------------------|
| | $[140\text{-ikä (vuosina)}] \times \text{paino (kg)}$ | |
| $CL_{cr} =$ | ----- | ($\times 0,85$ jos kyseessä nainen) |
| | $72 \times \text{seerumin kreatiini (mg/dl)}$ | |

Annoksen muuttaminen munuaisten vajaatoiminnassa:

| Ryhmä | Kreatiniinipuhdistuma (ml/min) | Annostus ja annostiheys |
|-------------------------------|--------------------------------|-----------------------------------|
| Normaali | ≥ 80 | 1 tabletti kerran vuorokaudessa |
| Lievä | 50–79 | 1 tabletti kerran vuorokaudessa |
| Keskivaikea | 30–49 | 1 tabletti joka toinen vuorokausi |
| Vaikea | < 30 | 1 tabletti joka kolmas vuorokausi |
| Myöhäisvaiheen munuaissairaus | < 10 | Käyttö vasta-aiheinen |
| Dialyysipotilaat | | |

Lapsipotilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta, annettavaa annosta täytyy muuttaa yksilöllisesti ottaen huomioon potilaan munuaispuhdistuma ja hänen ruumiinpainonsa. Munuaisten vajaatoimintaa sairastaville lapsille ei ole erityisiä tietoja annostuksesta.

Maksan vajaatoiminta:

Pelkässä maksan vajaatoiminnassa annosta ei tarvitse muuttaa. Jos potilaalla on sekä maksan että munuaisten vajaatoiminta, annoksen muuttamista suositellaan (ks. Munuaisten vajaatoiminta).

Pediatriset potilaat

6-12-vuotiaat lapset:

Suositeltu vuorokausiannos on 5 mg (1 kalvopäällysteinen tabletti).

2-6-vuotiaille lapsille ei voida antaa sopivaa annostussuositusta tabletilääkemuodosta. Heille suositellaan käytettäväksi levosetiritsiinin lääkemuotoja, jotka on tarkoitettu lapsille.

Antotapa

Kalvopäällysteinen tabletti on otettava suun kautta ja nieltävä kokonaisena nesteen kera. Se voidaan ottaa aterian yhteydessä tai tyhjiän mahaan. Vuorokausiannos suositellaan ottamaan kerralla.

Käytön kesto:

Ajoittaista allergista nuhaa (oireita alle 4 päivänä viikossa, tai oireiden kesto alle 4 viikkoa) hoidetaan oireiden ja aiemman hoitokokemuksen mukaisesti; hoito voidaan lopettaa, kun oireet ovat hävinneet, ja aloittaa uudestaan, kun oireet palaavat. Jatkuva allergisessa nuhassa (oireita yli 4 päivänä viikossa, tai oireiden kesto yli 4 viikkoa vuodessa) hoitoa voidaan jatkaa yhtäjaksoisesti allergeeneille altistumisen ajan.

Kliinisiä kokemuksia levosetiritsiinin käytöstä on ainakin 6 kuukauden hoitojaksolta. Kroonisessa urtikariassa ja kroonisessa allergisessa nuhassa rasemaattimuodon käytöstä on kliinistä kokemusta vuoden ajalta.

4.3 Vasta-aiheet

Tunnettu yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, setiritsiinille, hydroksitsiinille, jollekin muulle piperatsiinijohdokselle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Vaikea munuaisten vajaatoiminta, jossa kreatiniinipuhdistuma on alle 10 ml/min.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Alkoholin käytön suhteen suositellaan varovaisuutta (ks. kohta 4.5).

Potilaiden, joilla on virtsaummelle altistavia tekijöitä (esim. selkäydinvaurio, prostatahyperplasia) tulee noudattaa varovaisuutta, sillä levosetiritsiini voi lisätä virtsaumpiriskiä.

Potilaiden, joilla on epilepsia tai kouristusten riski, tulee noudattaa varovaisuutta, sillä levosetiritsiini voi vaikeuttaa kouristuskohtauksia.

Antihistamiinit estävät vasteen ihon allergiatesteissä, ja ennen tällaisia testejä on oltava (3 päivän) lääkkeetön (washout) jakso.

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

Levosetiritsiinihoidon lopettamisen jälkeen voi ilmetä kutinaa, vaikka tällaista oiretta ei olisi ollutkaan ennen hoidon aloittamista. Oireet saattavat hävitä itsestään. Joissakin tapauksissa oireet voivat olla voimakkaita ja vaatia hoidon uudelleenaloittamisen. Oireiden pitäisi hävitä, kun hoito aloitetaan uudelleen.

Pediatriset potilaat

Tablettilääkemuodon käyttöä alle 6-vuotiaille lapsille ei suositella, koska tabletit eivät mahdollista annoksen pienentämistä. Heille suositellaan käytettäväksi levosetiritsiinin sopivampia lääkemuotoja.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Levosetiritsiinillä ei ole tehty interaktiotutkimuksia (ei myöskään CYP3A4-isoentsyymiä indusoivien aineiden kanssa), koska rasemaatilla, setiritsiinillä, tehdyissä lukuisissa tutkimuksissa on todettu, ettei kliinisesti oleellisia haitallisia yhteisvaikutuksia ole (antipyriinin, atsitromysiinin, simetidiinin, diatsepaamin, erytromysiinin, glipitsidin, ketokonatsolin ja pseudoefedriinin kanssa). Vähäinen setiritsiinipuhdistuman pieneneminen (16 %) havaittiin moniannostutkimuksessa teofylliinin (400 mg kerran päivässä) kanssa; kun taas samanaikainen setiritsiinin anto ei muuttanut teofylliinin poistumista.

Moniannostutkimuksessa, jossa annosteltiin ritonaviiria (600 mg kahdesti päivässä) ja setiritsiiniä (10 mg päivässä) altistuminen setiritsiinille lisääntyi noin 40% samalla kun ritonaviirin poistuminen muuttui hieman (-11%) setiritsiinin samanaikaisen annon yhteydessä.

Ruoka ei pienennä levosetiritsiinistä imeytyvän lääkeaineen osuutta, joskin imeytymisnopeus hidastuu.

Herkillä potilailla setiritsiinin tai levosetiritsiinin ottaminen samanaikaisesti alkoholin tai muiden keskushermostoa lamaavien aineiden kanssa voi heikentää tarkkaavaisuutta ja suorituskykyä entisestään.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja (alle 300 raskaudesta) levosetiritsiinin käytöstä raskaana oleville naisille. Sen sijaan setiritsiinin, levosetiritsiinin rasemaatin, käytöstä raskaana oleville naisille on runsaasti tietoa (yli 1 000 raskaudesta), joka ei viittaa epämuodostumia aiheuttavaan eikä sikiöön/vastasyntyneeseen kohdistuvaan toksisuuteen. Eläinkokeissa ei ole todettu suoria tai epäsuoria haitallisia vaikutuksia raskauteen, alkion tai sikiön kehitykseen, synnytykseen eikä vastasyntyneen kehitykseen (ks. kohta 5.3). Levosetiritsiinin käyttöä raskauden aikana voidaan tarvittaessa harkita.

Imetys

Setiritsiinin, levosetiritsiinin rasemaatin, on osoitettu erittyvän rintamaitoon ihmisellä. Levosetiritsiini siis todennäköisesti erittyy ihmisen rintamaitoon. Rintaruokituilla imeväisillä voi ilmetä levosetiritsiiniin liittyviä haittavaikutuksia. Siksi levosetiritsiinin käyttöön imetyksen aikana tulee suhtautua varoen.

Hedelmällisyys

Kliinisiä tietoja levosetiritsiineistä ei ole saatavana.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Kliinisissä vertailututkimuksissa ei ole todettu näyttöä siitä, että levosetiritsiini heikentäisi psyykkistä valppautta, reaktiokykyä tai autolla ajokykyä suosituksenmukaisina annoksina. Kuitenkin jotkut potilaat voivat kokea uneliaisuutta, väsymystä ja voimattomuuden tunnetta levosetiritsiini-hoidon aikana. Tämän vuoksi, jos potilaalla on aikomus ajaa, suorittaa mahdollisesti vaarallisia tehtäviä, tai käyttää koneita, hänen on otettava huomioon oma vasteensa tälle lääkkeelle.

4.8 Haittavaikutukset

Kliiniset tutkimukset

Aikuiset ja yli 12-vuotiaat nuoret

Hoitotutkimuksissa, joihin osallistui 12–71 vuoden ikäisiä miehiä ja naisia, 15,1 %:lla levosetiritsiiniä (5 mg) saaneista potilaista oli vähintään yksi haittavaikutus, kun vastaava luku oli lumeryhmässä 11,3 %. Näistä haittavaikutuksista 91,6 % oli lieviä tai kohtalaisia.

Tehdyissä hoitotutkimuksissa haittavaikutusten vuoksi keskeyttäneitä oli levosetiritsiiniä (5 mg) saavien ryhmässä 1,0 % (9/935) ja lumelääkeryhmässä 1,8 % (14/771).

Levosetiritsiinillä tehdyissä hoitotutkimuksissa oli 935 potilasta, jotka saivat lääkettä suosituksenmukaisina annoksina 5 mg päivässä. Näistä tutkimuksista yhdistetyssä aineistossa seuraavia haittavaikutuksia oli vähintään 1 %:lla levosetiritsiiniä (5 mg) tai lumelääkettä saaneista potilaista (yleiset: >1/100, <1/10):

| Nimike (WHOART) | Lume (n = 771) | Levosetiritsiini 5 mg (n = 935) |
|-----------------|----------------|---------------------------------|
| Päänsärky | 25 (3,2 %) | 24 (2,6 %) |
| Uneliaisuus | 11 (1,4 %) | 49 (5,2 %) |
| Suun kuivuus | 12 (1,6 %) | 24 (2,6 %) |
| Väsymys | 9 (1,2 %) | 23 (2,5 %) |

Myös melko harvinaisia haittavaikutuksia (melko harvinaiset: $\geq 1/1.000$, $< 1/100$) kuten voimattomuutta ja vatsakipua havaittiin.

Sedaatioon liittyvät haittavaikutukset kuten uneliaisuus, väsymys ja voimattomuus olivat yhteenlaskettuina yleisempiä (8,1 %) 5 mg:n levosetiritsiini-ryhmässä kuin lumelääkeryhmässä (3,1 %).

Pediatriset potilaat

Kahdessa lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa, joihin osallistui 159 lasta, 6-11 kuukauden ikäisille koehenkilöille annettiin 1,25 mg levosetiritsiiniä kerran vuorokaudessa kahden viikon ajan ja 1-6 vuoden ikäisille koehenkilöille 1,25 mg levosetiritsiiniä kahdesti vuorokaudessa. Seuraavia haittavaikutuksia oli vähintään 1 %:lla levosetiritsiiniä tai lumelääkettä saaneista:

| Elinjärjestelmä ja haittavaikutus | Lumelääke (n=83) | Levosetiriitsiini (n=159) |
|--|-------------------------|----------------------------------|
| Ruoansulatuselimistö | | |
| Ripuli | 0 | 3 (1.9 %) |
| Oksentelu | 1 (1.2 %) | 1 (0.6 %) |
| Ummetus | 0 | 2 (1.3 %) |
| Hermosto | | |
| Uneliaisuus | 2 (2.4 %) | 3 (1.9 %) |
| Psyykkiset häiriöt | | |
| Unihäiriöt | 0 | 2 (1.3 %) |

Kaksoissokkoutetuissa lumelääkekontrolloiduissa tutkimuksissa 243:lle 6-12 –vuotiaalle lapselle annettiin 5 mg levosetiriitsiiniä vuorokaudessa ajanjaksoina, jotka vaihtelivat alle viikosta 13 viikkoon. Seuraavia haittavaikutuksia oli vähintään 1 %:lla levosetiriitsiiniä tai lumelääkettä saaneista:

| Haittavaikutus | Lumelääke (n=240) | Levosetiriitsiini 5mg (n=243) |
|-----------------------|--------------------------|--|
| Päänsärky | 5 (2.1 %) | 2 (0.8 %) |
| Uneliaisuus | 1 (0.4 %) | 7 (2.9 %) |

Markkinoille tulon jälkeen havaitut haittavaikutukset

Alla luetellut valmisteen markkinoille tulon jälkeen havaitut haittavaikutukset on luokiteltu elinjärjestelmän ja yleisyyden mukaan. Esiintymistiheydet ovat 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 (saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

| | 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) | Tuntematon |
|-------------------------------------|---|--|--|--|---|
| Immuuni- järjestelmä | | | | | yliherkkyys, mukaan lukien anafylaksia |
| Aineen- vaihdon ja ravitsemus | | | | | lisääntynyt ruokahalu |
| Psyykkiset häiriöt | | | | | aggressio, kiihtyneisyys, aistiharhat, masennus, unettomuus, itsemurha- ajatukset, painajaiset |
| Hermosto | | | | | kouristukset, tuntoharhat, heitehuimaus, pyörtyminen, vapina, makuhäiriöt |
| Kuulo ja tasapaino- | | | | | huimaus |

| | | | | | |
|---|--|--|--|--|--|
| elin | | | | | |
| Silmät | | | | | näköhäiriöt, näön hämärty- minen, okulogyraatio |
| Sydän | | | | | sydämentykytys, sydämen tiheälyöntisyys |
| Hengitys- elimistö, rintakehä ja välikarsina | | | | | hengenhadistus |
| Ruoan- sulatus- elimistö | | | | | pahoinvointi, oksentelu, ripuli |
| Maksa ja sappi | | | | | maksatulehdus |
| Munuaiset ja virtsatiet | | | | | kipu virtsatessa tai virtsaamis- vaikeudet, virtsaumpi |
| Iho ja ihonalai- nen kudos | | | | | angioneuroot- tinen edeema, toistopunoit- tuma (erythema fixum), kutina, ihottuma, urtikaria |
| Luusto, lihakset ja sidekudos | | | | | lihaskipu, nivelpipu |
| Yleisoireet ja antopai- kassa todettavat haitat | | | | | turvotus |
| Tutkimuk- set | | | | | painon nousu, poikkeavat maksan toimin- takeiden arvot |

Valikoitujen haattavaikutusten kuvaus

Levosetiritsiinihoidon lopettamisen jälkeen on ilmoitettu kutinaa.

Epäillyistä haattavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haattavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyötyhaattatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haattavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haattavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Oireet

Yliannostuksen oireita voivat aikuisilla olla mm. uneliaisuus. Lapsilla voi ilmetä alkuun kiihtymystä ja levottomuutta ja sen jälkeen uneliaisuutta.

Yliannostuksen hoito

Levosetiritsiinille ei ole spesifistä antidoottia.

Yliannostustapauksissa suositellaan oireenmukaista- tai tukihoidoa. Mahahuuhtelua voidaan harkita, jos lääke on otettu äskettäin. Levosetiritsiini ei poistu tehokkaasti hemodialyysissa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: systeemiset antihistamiinit, piperatsiinijohdokset, ATC-koodi: R06AE09.

Vaikutusmekanismi

Levosetiritsiini, setiritsiinin (R)-enantiomeeri, on potenti ja selektiivinen perifeeristen H₁-reseptorien salpaaja.

Sitoutumistutkimuksissa todettiin, että levosetiritsiinillä on voimakas hakuisuus (affiniteetti) ihmisen H₁-reseptoreihin (K_i = 3,2 nmol/l). Levosetiritsiinin hakuisuus on kaksinkertainen setiritsiinin hakuisuuteen verrattuna (K_i = 6,3 nmol/l). Levosetiritsiinin irtoamisen puoliintumisaika H₁-reseptoreista on 115 ± 38 min. Kerta-annoksen jälkeen levosetiritsiini on sitoutunut reseptoreihin 90-prosenttisesti 4 tunnin ja 57-prosenttisesti 24 tunnin kuluttua.

Terveille vapaaehtoisille tehdyt farmakodynamiikan tutkimukset ovat osoittaneet, että levosetiritsiini (puoli annosta) vastaa vaikutukseltaan setiritsiiniä sekä iho- että nenäoireiden hoidossa.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Levosetiritsiinin farmakodynaamista aktiivisuutta on tutkittu satunnaistetuissa, kontrolloiduissa tutkimuksissa:

Tutkimuksessa, jossa verrattiin levosetiritsiinin (5 mg), desloratadiinin (5 mg) ja lumelääkkeen vaikutusta histamiinilla aikaansaatuihin ihopaukamiin ja ihon punoitukseen, levosetiritsiinihoito vähensi 24 tunnin ajan ihopaukamia ja ihon punoitusta merkittävästi desloratadiiniin ja lumelääkkeeseen verrattuna (p < 0,001). Vaikutus oli voimakkain ensimmäisen 12 tunnin aikana.

Lumekontrolloiduissa tutkimuksissa, joissa käytettiin allergeenialtistuskammiota jäljittelevää koejärjestelyä, on havaittu levosetiritsiinin (5 mg) vaikutuksen siitepölyn aiheuttamien oireiden hoidossa alkavan tunnin kuluttua lääkkeen otosta.

Levosetiritsiini estää eotaksiinin aiheuttamaa eosinofiilien migraatiota endoteelisolukerroksen läpi sekä iho- että keuhkosoluissa *in vitro* (Boydenin kammio- ja solukerrostekniikka). Farmakodynaamisen *in vivo* -tutkimuksen (ihokammiotekniikka) perusteella levosetiritsiinin (5 mg) 3 tärkeintä estovaikutusta siitepölyn aiheuttamassa reaktiossa ensimmäisten kuuden tunnin aikana olivat: VCAM-1:n vapautumisen esto, verisuonten läpäisevyyden muuttuminen sekä eosinofiilien ilmaantumisen väheneminen (vertailu lumelääkkeeseen, 14 aikuispotilasta).

Kliininen teho ja turvallisuus

Levosetiritsiinin teho ja turvallisuus on osoitettu useissa kaksoissokkoutetuissa lumekontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa kausiluonteisesta, ympärivuotisesta tai jatkuvasta allergisesta nuhasta kärsivien aikuispotilaiden hoidossa. Levosetiritsiinin on joissakin tutkimuksissa osoitettu lievittävän merkittävästi allergisen nuhan oireita, mukaan lukien nenän tukkoisuus.

Levosetiritsiiniä (5 mg) tutkittiin 551 aikuispotilaan hoitotutkimuksessa (potilaista 276 sai levosetiritsiiniä) jatkuvan allergisen nuhan hoidossa (oireita vähintään 4 päivänä viikossa ja vähintään 4 peräkkäisen viikon ajan). Potilaat olivat herkistyneet pölypunkille ja heinän siitepölylle. Tulokset osoittivat, että lääke oli kliinisesti ja tilastollisesti merkitsevästi tehokkaampi oireiden lievittäjä koko 6 kuukautta kestäneen tutkimuksen ajan, kun arvioitiin kaikkien oireiden ns. oiresummaa. Takyfylaksiaa ei ilmennyt. Levosetiritsiini paransi potilaiden elämänlaatua merkitsevästi koko tutkimuksen ajan.

Lumekontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa, johon osallistui 166 kroonista idiopaattista urtikariaa sairastavaa potilasta, 85 potilasta sai lumelääkettä ja 81 potilasta 5 mg levosetiritsiiniä kerran päivässä 6 viikon ajan. Levosetiritsiinihoito vähensi merkittävästi kutinan vaikeusastetta ensimmäisen viikon ja koko hoitojakson aikana lumelääkkeeseen verrattuna. Levosetiritsiini kohensi myös lumelääkettä enemmän terveyteen liittyvää elämänlaatua Dermatology Life Quality Index:illä arvioituna.

Kroonista idiopaattista urtikariaa tutkittiin urtikarioiden mallina. Koska histamiinin vapautuminen on kausaalinen tekijä taudeissa, joihin liittyy urtikariaa, levosetiritsiinin odotetaan olevan tehokas oireiden lievittäjä muissakin urtikarioissa kroonisen idiopaattisen urtikarian lisäksi.

Levosetiritsiinillä ei todettu olevan EKG:ssä olennaista vaikutusta QT-aikaan.

Pediatriset potilaat

Levosetiritsiini-tablettien turvallisuutta ja tehoa lapsipotilaiden hoidossa on tutkittu kahdessa lumekontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa. Tutkimuksiin osallistui 6-12-vuotiaita kausiluonteisesta ja vastaavasti ympärivuotisesta allergisesta nuhasta kärsiviä potilaita. Molempien tutkimusten mukaan levosetiritsiini lievitti merkittävästi oireita ja paransi terveyteen liittyvää elämänlaatua. Levosetiritsiinin turvallisuutta alle 6-vuotiailla lapsilla on selvitetty useissa lyhytaikaisissa tutkimuksissa ja pitkäaikaistutkimuksissa:

- tutkimus, jossa 29:lle allergista nuhaa sairastavalle 2-6 -vuotiaalle lapselle annettiin 1,25 mg levosetiritsiiniä 2 kertaa vuorokaudessa 4 viikon ajan
- tutkimus, jossa 114:lle allergista nuhaa tai kroonista idiopaattista urtikariaa sairastavalle 1-5-vuotiaalle lapselle annettiin 1,25 mg levosetiritsiiniä 2 kertaa vuorokaudessa 2 viikon ajan
- tutkimus, jossa 45:lle allergista nuhaa tai kroonista idiopaattista urtikariaa sairastavalle 6-11 kuukauden ikäiselle lapselle annettiin 1,25 mg levosetiritsiiniä kerran vuorokaudessa 2 viikon ajan
- pitkäaikaistutkimus (18 kuukautta), jossa 255 atooppista 12-24 kuukauden ikäistä lasta sai levosetiritsiiniä

Turvallisuusprofiili oli samanlainen kuin mitä on havaittu lyhytaikaisissa 1-5 -vuotiailla lapsilla suoritetuissa tutkimuksissa.

5.2 Farmakokineetiikka

Levosetiritsiinin farmakokineettinen profiili on lineaarinen ja ajasta riippumaton, ja yksilöiden välinen vaihtelu on vähäistä. Farmakokineettinen profiili on sama annettaessa pelkkää enantiomeeriä kuin annettaessa setiritsiiniä. Enantiomeerien muuttumista toiseen muotoon ei ilmene imeytymisen eikä eliminaation aikana.

Imeytyminen:

Levosetiritsiini imeytyy suun kautta otettuna nopeasti ja imeytyvän lääkeaineen osuus annoksesta on suuri. Aikuisilla huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 0,9 tunnin kuluttua annoksen ottamisesta. Vakaa tila

saavutetaan kahdessa päivässä. Huippupitoisuudet ovat tyypillisesti 270 ng/ml kerta-annoksen ja 308 ng/ml toistuvien annosten (5 mg kerran päivässä) jälkeen. Imeytyvän lääkeaineen osuus on annoksesta riippumaton eikä ruoka vaikuta siihen, huippupitoisuus on kuitenkin pienempi ja saavutetaan myöhemmin.

Jakautuminen:

Tietoa jakautumisesta ihmisen kudoksiin ei ole, ei myöskään siitä, läpäiseekö levosetiritsiini veri-aivoesteen. Rotan ja koiran kudosten lääkeainepitoisuudet ovat suurimmat maksassa ja munuaisissa ja pienimmät keskushermostossa. Ihmisillä levosetiritsiini sitoutuu plasman proteiineihin 90-prosenttisesti. Levosetiritsiinin jakautuminen on rajoittuvaa, jakaantumistilavuus on 0,4 l/kg.

Metabolia:

Ihmisessä alle 14 % levosetiritsiiniannoksesta metaboloituu, ja geneettisestä polymorfista tai samanaikaisesta entsyymiestäjien käytöstä johtuvien yksilöllisten erojen odotetaan siksi olevan vähäisiä. Metaboliareittejä ovat aromaattinen oksidaatio, N- ja O-dealkylaatio ja tauriininonjugaatio. Dealkylaatioreiteissä välittäjänä on pääasiassa CYP 3A4, kun taas aromaattiseen oksidaatioon osallistuu useita ja/tai tunnistamattomia CYP-isoformeja. Levosetiritsiini ei vaikuttanut CYP-isoentsyymien 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ja 3A4 aktiivisuuteen pitoisuuksina, jotka olivat huomattavasti suurempia kuin mitä suun kautta otetulla 5 mg:n annoksella saavutetaan.

Levosetiritsiinin yhteisvaikutukset muiden aineiden kanssa tai päinvastoin ovat epätodennäköisiä, koska levosetiritsiinin metabolia on vähäistä eikä sillä ole metaboliaa estävää vaikutusta.

Eliminaatio:

Lääkeaineen puoliintumisaika plasmassa on aikuisissa $7,9 \pm 1,9$ tuntia. Pienillä lapsilla puoliintumisaika on lyhyempi. Laskennallinen kokonaispuhdistuma aikuisilla on 0,63 ml/min/kg. Lääkeaine erittyy pääosin (noin 85,4 % annoksesta) virtsaan. Ulosteeseen erittyy vain 12,9 % annoksesta. Levosetiritsiini erittyy sekä suodattamalla munuaiskeräsistä että erittymällä aktiivisesti munuaistiehyissä.

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Levosetiritsiinin laskennallinen kokonaispuhdistuma on verrannollinen kreatiniinipuhdistumaan. Siksi levosetiritsiinin annosvälien muuttaminen kreatiniinipuhdistuman perusteella on suositeltavaa, jos potilaalla on keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta. Jos henkilöllä on anurinen myöhäisvaiheen munuaissairaus, kokonaispuhdistuma on noin 80 % pienempi kuin terveen henkilön arvo. Tavanomaisessa neljän tunnin hemodialysissä poistuu alle 10 % levosetiritsiiniä.

Pediatriset potilaat

Farmakokineettisessä tutkimuksessa, jossa annettiin 5 mg levosetiritsiiniä suun kautta kerta-annoksena 14:lle 6-11 -vuotiaalle lapselle, joiden paino vaihteli 20 kg ja 40 kg välillä, lapsilla todettiin noin kaksinkertaiset C_{max} - ja AUC-arvot verrokkitutkimuksen terveisiin aikuisiin verrattuna. Keskimääräinen C_{max} oli 450 ng/ml, joka saavutettiin keskimäärin 1,2 tunnissa. Painon suhteen normalisoitu kokonaispuhdistuma oli lapsilla 30 % suurempi ja eliminaation puoliintumisaika 24 % lyhyempi aikuisiin verrattuna. Farmakokineettisiä tutkimuksia ei ole tehty alle 6-vuotiaille lapsille. Retrospektiivinen populaatiofarmakokineettinen analyysi suoritettiin 323 koehenkilöllä (181:llä 1-5 -vuotiaalla lapsella, 18:lla 6-11 -vuotiaalla lapsella ja 124:llä 18-55 -vuotiaalla aikuisella), jotka saivat yhden tai useampia annoksia levosetiritsiiniä, annoksen vaihdeltaessa 1,25 mg:n ja 30 mg:n välillä. Tästä analyysistä saadut tiedot osoittivat, että lapsilla joiden ikä on 6 kuukaudesta 5 vuoteen, 1,25 mg:n päivittäisen levosetiritsiinin kerta-annoksen jälkeinen pitoisuus plasmassa on samansuuruinen kuin aikuisilla, jotka saavat 5 mg kerran päivässä.

Iäkkäät

Iäkkäistä potilaista on vain vähän farmakokineettistä tietoa. Kun levosetiritsiiniä annettiin 30 mg suun kautta kerran päivässä toistuvaisannoksina 6 päivän ajan 9 iäkkäälle (65-74 -vuotiaalle) koehenkilölle, kokonaispuhdistuma oli noin 33 % pienempi kuin nuorilla aikuisilla. Raseemisen setiritsiinin

farmakokinetiikan on osoitettu olevan riippuvainen enemmänkin munuaisten toiminnasta kuin iästä. Tätä tutkimustulosta voidaan soveltaa myös levosetiritsiiniin, koska sekä levosetiritsiini että setiritsiini erittyvät pääasiassa virtsaan. Tämän vuoksi ikääntyneiden potilaiden levosetiritsiiniannos pitää sovittaa munuaistoiminnan mukaan.

Sukupuoli

Sukupuolen mahdollista vaikutusta levosetiritsiinin farmakokinetiikkaan on arvioitu tutkimalla aineen farmakokinetiikkaa 77 potilaassa (40 miestä, 37 naista). Puoliintumisaika oli hieman lyhyempi naisilla ($7,08 \pm 1,72$ tuntia) kuin miehillä ($8,62 \pm 1,84$ tuntia); ruumiinpainoon suhteutettu puhdistuma naisilla ($0,67 \pm 0,16$ ml/min/kg) on verrattavissa miesten vastaavaan ($0,59 \pm 0,12$ ml/min/kg). Samaa päivittäistä annosta ja samaa annosväliä voidaan käyttää sekä miehille että naisille, jos heidän munuaisensa toimivat normaalisti.

Rotu

Rodun vaikutusta levosetiritsiinin kinetiikkaan ei ole tutkittu. Koska levosetiritsiini erittyy pääasiassa munuaisten kautta, eikä kreatiniinipuhdistumassa ole merkittäviä rotujen välisiä eroavaisuuksia, levosetiritsiinin farmakokineettisissä ominaisuuksissa ei oleteta olevan rotujen välisiä eroavaisuuksia. Raseemisen setiritsiinin kinetiikassa ei ole havaittu rotujen välisiä eroavaisuuksia.

Maksan vajaatoimintaa sairastavat

Levosetiritsiinin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu potilailla, joilla on maksan vajaatoiminta. Kroonista maksasairautta (hepatosellulaarinen, kolestaattinen ja biliaarinen kirroosi) sairastaville annetun 10 mg:n tai 20 mg:n raseemisen setiritsiinikerta-annoksen puoliintumisaika piteni 50 % ja puhdistuma heikkeni 40 % terveisiin vapaaehtoihin verrattuna.

Farmakokineettinen/farmakodynaaminen suhde:

Vaikutus histamiiniin aiheuttamiin ihoreaktioihin ei korreloi lääkeaineen pitoisuuteen plasmassa.

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:

laktoosimonohydraatti
mikrokiteinen selluloosa
magnesiumstearaatti (E572)

Päällyste:

hypromelloosi (E 464)
titaanidioksidi (E 171)
makrogoli 400 (PEG)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot

PVC/PVDC:Al läpipainopakkaus tai oPA/Al/PVC:Al läpipainopakkaus

Pakkaus koot: 7, 10, 14, 15, 20, 21, 28, 30, 40, 50, 56, 60, 70, 90, 100, 112 tai 120 tablettia

Yksittäis pakatut tabletit, joissa 30X1 tablettia

Kaikkia pakkaus kokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Avansor Pharma Oy
Tekniikantie 14
02150 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO

25326

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

12.06.2009 / 03.03.2014

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

22.2.2019