

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Levocetirizin ratiopharm 5 mg tabletti, kalvopäällysteinen

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 5 mg levosetiritsiinidihydrokloridia (joka vastaa 4,2 mg levosetiritsiiniä).

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 63,5 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Valkoiset tai luonnonvalkoiset, kalvopäällysteiset ja soikeat tabletit, joiden toisella puolella on kaiverrus "LC5". Tablettien toinen puoli on sileä.

### 4. KLIINiset TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Levocetirizin ratiopharm on tarkoitettu allergisen nuhan (myös jatkuvan allergisen nuhan) ja urtikarian oireiden hoitoon aikuisilla ja vähintään 6-vuotta täyttäneillä lapsilla.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

##### Annostus

Aikuiset, nuoret ja vähintään 6-vuotta täyttäneet lapset

Suosittelun vuorokausiannos on 5 mg (1 kalvopäällysteinen tabletti).

##### *lääkkäät*

Annoksen muuttamista suositellaan iäkkäillä potilailla, joilla on keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. Munuaisten vajaatoiminta).

##### *Munuaisten vajaatoiminta*

Annosväli määräytyy yksilöllisesti munuaistoiminnan mukaan. Tarvittaessa annosta muutetaan seuraavan taulukon mukaan. Annostaulukon käyttöä varten tarvitaan arvio potilaan kreatiniinipuhdistumasta ( $CL_{cr}$ ) ml/min.  $CL_{cr}$  (ml/min) voidaan arvioida seerumin kreatiniinista (mg/dl) käyttäen seuraavaa kaavaa:

$$CL_{cr} = \frac{[140 - \text{ikä (vuosina)}] \times \text{paino (kg)}}{72 \times \text{seerumin kreatiniini (mg/dl)}} \quad (\times 0.85 \text{ jos kyseessä on nainen})$$

Annoksen muuttaminen munuaisten vajaatoiminnassa:

Ryhmä	Kreatiniinipuhdistuma (ml/min)	Annostus ja annostiheys
normaali munuaisten toiminta	≥ 80	1 tabletti kerran päivässä
lievä munuaisten vajaatoiminta	50–79	1 tabletti kerran päivässä
keskivaikea munuaisten vajaatoiminta	30–49	1 tabletti joka toinen päivä
vaikea munuaisten vajaatoiminta	< 30	1 tabletti joka kolmas päivä
loppuvaiheen munuaissairaus – dialyysipotilaat	< 10–	ei saa käyttää

Pediatriisille potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta, on annosta säädettävä yksilöllisesti potilaan munuaispuhdistuman ja ruumiinpainon mukaan. Munuaisten vajaatoiminnasta kärsivien lasten hoidosta ei ole olemassa spesifistä dataa.

#### *Maksan vajaatoiminta*

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

#### Alle 6-vuotiaat lapset

Alle 6-vuotiaille lapsille ei voida antaa sopivaa annostussuositusta tablettilääkemuodosta. Heille suositellaan käytettäväksi nimenomaan lapsille tarkoitettuja levosetiritsiinilääkemuotoja.

#### **Antotapa**

Kalvopäällysteiset tabletit on otettava suun kautta, ja ne on nieltävä kokonaisina nesteen kera. Tabletit voi ottaa sekä ruokailun yhteydessä että ilman ateriaa. Vuorokausiannos suositellaan otettavaksi yhtenä kerta-annoksena.

#### Käytön kesto

Jaksoittaista allergista nuhaa (oireita alle 4 päivänä viikossa tai oireiden kesto alle 4 viikkoa vuodessa) 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.

Kliinistä kokemusta levosetiritsiinilääkityksestä on ainakin 6 kuukauden hoitajaksolta. Kroonisessa urtikariassa ja kroonisessa allergisessa nuhassa setiritsiinilääkityksen (rasemaatin) käytöstä on kliinistä kokemusta vuoden ajalta.

#### **4.3 Vasta-aiheet**

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, setiritsiinille, hydroksitsiinille, muille piperatsiinijohdoksille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Vaikea munuaisten vajaatoiminta, jossa kreatiniinipuhdistuma on alle 10 ml/min.

#### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Samanaikaisessa alkoholin käytössä suositellaan varovaisuutta (ks. kohta 4.5).

Potilaiden, joilla on virtsaummelle altistavia tekijöitä (esim. selkäydinvaurio, prostatahyperplasia) on noudatettava varovaisuutta, sillä levosetiritsiini voi lisätä virtsaummen riskiä.

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

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

Levosetiriitsiinihoidon 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.

Kalvopäälysteiset 5 mg:n levosetiriitsiinihydrokloriditabletit sisältävät laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai gluukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

#### Pediatriset potilaat

Kalvopäälysteisten tablettien käyttöä ei suositella alle 6-vuotiaille lapsille, sillä tableteilla ei voida säätää annosta sopivaksi. Pienille lapsille suositellaan lapsille suunnatun levosetiriitsiinilääkemuodon käyttöä.

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Levosetiriitsiinillä ei ole tehty yhteisvaikutustutkimuksia (ei myöskään CYP3A4:ää indusoivien aineiden kanssa). Sen rasemaatilla, setiriitsiinillä, tehdyt tutkimukset ovat kuitenkin osoittaneet, ettei kliinisesti oleellisia haitallisia yhteisvaikutuksia ole (fenatsonin, atsitromysiinin, simetidiinin, diatsepaamin, erytromysiinin, glipitsidin, ketokonatsolin ja pseudoefedriinin kanssa). Vähäinen setiriitsiinipuhdistuman pieneneminen (16 %) havaittiin moniannostutkimuksessa teofylliinin (400 mg kerran päivässä) kanssa, kun taas samanaikainen setiriitsiinin anto ei muuttanut teofylliinin poistumista.

Moniannostutkimuksessa, jossa koehenkilöille annettiin ritonaviiria (600 mg kahdesti päivässä) ja setiriitsiiniä (10 mg päivässä), setiriitsiinialtistus suureni noin 40 % ja altistus ritonaviirille muuttui hieman (-11 %) samanaikaisen setiriitsiinin annon seurauksena.

Ruoan kanssa ottaminen ei vähennä imeytyvän levosetiriitsiinin osuutta, joskin imeytymisnopeus hidastuu.

Herkillä potilailla setiriitsiinin tai levosetiriitsiinin ottaminen alkoholin tai muiden keskushermostoa lamaavien aineiden käytön yhteydessä 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 eikä epäsuoria haitallisia vaikutuksia tiineyteen, alkion tai sikiön kehitykseen, synnytykseen tai vastasyntyneen kehitykseen (ks. kohta 5.3).

Levosetiritsiinin käyttöä raskauden aikana voidaan tarvittaessa harkita.

### Imetys

Setiritsiinin, levosetiritsiinin rasemaatin, on osoitettu erittyvän ihmisen rintamaitoon. Näin ollen myös levosetiritsiini todennäköisesti erittyy ihmisen rintamaitoon. Rintaruokituilla imeväisillä voi ilmetä levosetiritsiiniin liittyviä haittavaikutuksia. Siksi levosetiritsiinin imetyksenaikaiseen käyttöön on suhtauduttava varoen.

### Hedelmällisyys

Levosetiritsiiniä koskevaa kliinistä tietoa ei ole.

## 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Kliinisissä vertailututkimuksissa ei ole saatu näyttöä, että levosetiritsiini heikentäisi psyykkistä valppautta, reaktiokykyä tai ajokykyä suosituksenmukaisina annoksina. Joillakin potilailla voi kuitenkin esiintyä uneliaisuutta, väsymystä ja voimattomuuden tunnetta levosetiritsiinihoidon aikana. Tämän vuoksi potilaiden, jotka aikovat ajaa, suorittaa mahdollisesti vaarallisia tehtäviä tai käyttää koneita, tulee ottaa huomioon se, miten tämä lääke heihin vaikuttaa.

## 4.8 Haittavaikutukset

### Kliiniset tutkimukset

#### *Aikuiset ja yli 12-vuotiaat nuoret*

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

Hoitotutkimuksissa haittatapahtumien vuoksi keskeyttäneiden osuus oli levosetiritsiiniä (5 mg) saaneilla 1,0 % (9/935) ja lumelääkettä saaneilla 1,8 % (14/771).

Levosetiritsiinillä tehtyihin kliinisiin hoitotutkimuksiin osallistui 935 potilasta, jotka saivat lääkevalmistetta suosituksenmukaisina 5 mg:n vuorokausiannoksina. Näiden tutkimusten yhdistetyssä aineistossa seuraavia haittavaikutuksia ilmeni vähintään 1 %:lla 5 mg levosetiritsiiniä tai lumelääkettä saaneista potilaista (yleiset haittavaikutukset:  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ):

Nimike (WHOART)	Lumelääke (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 %)

Lisäksi havaittiin joitakin melko harvinaisia ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ) haittavaikutuksia kuten asteniaa ja vatsakipua.

Sedaatioon liittyviä haittavaikutuksia kuten uneliaisuutta, väsymystä ja asteniaa esiintyi yleisemmin (8,1 %) levosetiritsiiniä (5 mg) kuin lumelääkettä (3,1 %) saaneilla.

#### *Pediatriset potilaat*

Kahdessa lumelääkekontrolloidussa, pediatrisessa tutkimuksessa 159 lasta, iältään 6-11 kuukautta ja 1 vuodesta alle 6 vuotiaisiin, altistettiin kahden viikon ajan levosetiritsiinille. Käytetyt annokset olivat 1,25 mg kerran päivässä ja 1,25 mg kahdesti päivässä.

Seuraavia haittavaikutuksia raportoitiin esiintymistiheydellä  $\geq 1\%$  levosetiritsiini- ja lumelääkeryhmissä.

<b>Elinjärjestelmäluokka ja haittavaikutus</b>	<b>Lumelääke (n = 83)</b>	<b>Levosetiritsiini (n = 159)</b>
<b>Ruoansulatuselimistö</b>		
Ripuli	0	3 (1,9 %)
Oksentelu	1 (1,2 %)	1 (0,6 %)
Ummetus	0	2 (1,3 %)
<b>Hermosto</b>		
Uneliaisuus	2 (2,4 %)	3 (1,9 %)
<b>Psyykkiset häiriöt</b>		
Unihäiriöt	0	2 (1,3 %)

6–12-vuotiailla lapsilla suoritettiin kaksoissokkoutettu, lumelääkekontrolloitu tutkimus, jossa 243 lasta altistettiin 5 mg levosetiritsiinille päivittäin vaihtelevin ajanjaksoin alkaen alle viikosta aina 13 viikkoon asti. Seuraavia haittavaikutuksia raportoitiin esiintymistiheydellä  $\geq 1\%$  levosetiritsiini- ja lumelääkeryhmissä.

<b>Haittavaikutus</b>	<b>Lumelääke (n = 240)</b>	<b>Levosetiritsiini 5 mg (n = 243)</b>
Päänsärky	5 (2,1 %)	2 (0,8 %)
Uneliaisuus	1 (0,4 %)	7 (2,9 %)

#### Markkinoille tulon jälkeen saatu käyttökokemus

Markkinoille tulon jälkeen ilmoitetut haittavaikutukset on esitetty elinjärjestelmäluokituksen ja seuraavan esiintymistiheysluokituksen mukaan:

Esiintymistiheydet ovat hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10\,000$ ), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

<b>Elinjärjestelmäluokka</b>	<b>Haittavaikutus</b>
<b>Immuunijärjestelmä</b>	
Yleisyys tuntematon	yliherkkyysreaktiot, anafylaksia mukaan lukien
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>	
Yleisyys tuntematon	lisääntynyt ruokahalu
<b>Psyykkiset häiriöt</b>	
Yleisyys tuntematon	aggressiivisuus, agitaatio, aistiharhat, masennus, unettomuus, itsemurha-ajatukset
<b>Hermosto</b>	
Yleisyys tuntematon	kouristukset, parestesiat, heitehuimaus, pyörtyminen, vapina, dysgeusia
<b>Kuulo ja tasapainoelin</b>	
Yleisyys tuntematon	kiertohuimaus ( <i>vertigo</i> )
<b>Silmät</b>	

Yleisyys tuntematon	näköhäiriöt, näön sumeneminen, okulogyaatio
<b>Sydän</b>	
Yleisyys tuntematon	sydämentykytys, takykardia
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>	
Yleisyys tuntematon	hengenahdistus
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	
Yleisyys tuntematon	pahoinvointi, oksentelu, ripuli
<b>Maksa ja sappi</b>	
Yleisyys tuntematon	maksatulehdus
<b>Munuaiset ja virtsatiet</b>	
Yleisyys tuntematon	dysuria, virtsaumpi
<b>Iho ja ihonalainen kudus</b>	
Yleisyys tuntematon	angioneuroottinen turvotus, toistopunoittuma ( <i>erythema fixum</i> ), kutina, ihottuma, urtikaria
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>	
Yleisyys tuntematon	lihaskivut, nivelkivut
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>	
Yleisyys tuntematon	turvotus
<b>Tutkimukset</b>	
Yleisyys tuntematon	painonnousu, poikkeavat maksan toimintakokeiden arvot

#### Tiettyjen haittavaikutusten tarkemmat kuvaukset

Levosetiriisiin hoidon lopettamisen jälkeen on ilmoitettu kutinaa.

#### Epäilyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 Fimea

## 4.9 Yliannostus

#### Oireet

Aikuisilla yliannostuksen oireina voi ilmetä mm. uneliaisuutta. Lapsilla voi alkuun ilmetä kiihtymystä ja levottomuutta, jota seuraa uneliaisuus.

#### Yliannostuksen hoito

Levosetiriisiin ei tunneta spesifistä antidootia.

Yliannostustapauksissa suositellaan oireenmukaista hoitoa tai tukihoidoa. Mahahuuhtelua voidaan harkita, jos lääke on otettu äskettäin. Levosetiriini ei poistu tehokkaasti hemodialyysissä.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

## 5.1 Farmakodynamiikka

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

### Vaikutusmekanismi

Levosetiritsiini, setiritsiinin (R)-enantiomeeri, on potentti ja selektiivinen perifeeristen H<sub>1</sub>-reseptorien salpaaja.

Sitoutumistutkimuksissa todettiin, että levosetiritsiinillä on voimakas affiniteetti ihmisen H<sub>1</sub>-reseptoreihin (K<sub>i</sub> = 3,2 nmol/l). Levosetiritsiinin affiniteetti on kaksi kertaa niin suuri kuin setiritsiinin (K<sub>i</sub> = 6,3 nmol/l). Levosetiritsiinin H<sub>1</sub>-reseptoreista irtoamisen puoliintumisaika on 115 ± 38 min.

Kerta-annoksen jälkeen levosetiritsiini sitoutuu reseptoreihin 90-prosenttisesti 4 tunnin ja 57-prosenttisesti 24 tunnin kuluttua.

Terveillä vapaaehtoisilla tehdyt farmakodynamiikkaa koskeneet tutkimukset ovat osoittaneet, että levosetiritsiinin puolikkaan annoksen vaikutus vastaa setiritsiinin kokonaisen annoksen vaikutusta sekä iholla että nenässä.

### 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.

Allergeenikammiotekniikalla suoritetuissa, lumelääkekontrolloiduissa tutkimuksissa todettiin 5 mg:n levosetiritsiiniannoksen estovaikutuksen siitepölyn aiheuttamiin reaktioihin alkavan tunnin kuluttua lääkkeen otosta.

*In vitro* -tutkimuksissa (Boydenin kammio- ja solukerrosmenetelmät) on todettu, että levosetiritsiini estää eotaksiinin aiheuttamaa eosinofiilien migraatiota endoteelisolukerroksen läpi sekä iho- että keuhkosoluissa. Farmakodynamiikan kokeellisessa *in vivo* -tutkimuksessa (ihokammion menetelmä), levosetiritsiinin (5 mg) kolme tärkeintä estovaikutusta siitepölyn aiheuttamassa reaktiossa ensimmäisten kuuden tunnin aikana olivat: VCAM-1:n vapautumisen esto, verisuonten läpäisevyyden muuttuminen sekä eosinofiilien kerääntymisen väheneminen (14 aikuispotilasta, vertailu lumelääkkeeseen).

### Kliininen teho ja turvallisuus

Levosetiritsiinin teho ja turvallisuus on osoitettu useissa kaksoissokkoutetuissa, lumekontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa aikuispotilailla, joilla oli kausiluonteista, ympärivuotista tai jatkuvaa allergista nuhaa. Levosetiritsiinin on osoitettu lievittävän merkittävästi allergisen nuhan oireita, mukaan lukien nenän tukkoisuutta eräissä tutkimuksissa.

Kuusi kuukautta kestäneessä kliinisessä tutkimuksessa tutkittiin 551 aikuista potilasta (näistä 276 sai levosetiritsiiniä), joilla oli jatkuvaa allergista nuhaa (oireita vähintään neljänä päivänä viikossa ja vähintään neljän peräkkäisen viikon ajan) ja jotka olivat herkistyneet pölypunkille ja heinän siitepölylle. Tulokset osoittivat, että levosetiritsiini (5 mg) oli kokonaisuorepisteillä mitattuna kliinisesti ja tilastollisesti merkitsevästi lumelääkettä tehokkaampi allergisen nuhan lievittäjä koko tutkimuksen ajan, eikä takyfylaksiaa ilmennyt. Levosetiritsiini paransi potilaiden elämänlaatua merkitsevästi koko tutkimuksen ajan.

Lumelääkekontrolloidussa 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 hoitajakson ajan lumelääkkeeseen verrattuna. Levosetiritsiini kohensi myös lumelääkettä enemmän terveyteen liittyvää elämänlaatua Dermatology Life Quality Index:illä arvioituna.

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

Levosetiritsiinillä ei EKG:ssä nähty olennaista vaikutusta QT-aikaan.

#### Pediatriset potilaat

Levosetiritsiinitablettien turvallisuutta ja tehoa lapsipotilaiden hoidossa on tutkittu kahdessa lumelääkekontrolloidussa 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.

Alle 6-vuotiailla lapsilla kliinistä turvallisuutta on tutkittu useissa sekä lyhyt- että pitkäkestoisissa hoitotutkimuksissa:

- yksi kliininen tutkimus, jossa 29 allergista nuhaa sairastavaa 2–6-vuotiasta lasta hoidettiin levosetiritsiiniannoksella 1,25 mg kahdesti päivässä 4 viikon ajan
- yksi kliininen tutkimus, jossa 114 allergista nuhaa tai kroonista idiopaattista urtikariaa sairastavaa 1–5-vuotiasta lasta hoidettiin levosetiritsiiniannoksella 1,25 mg kahdesti päivässä 2 viikon ajan
- yksi kliininen tutkimus, jossa 45 allergista nuhaa tai kroonista idiopaattista urtikariaa sairastavaa 6–11 kuukauden ikäistä lasta hoidettiin levosetiritsiiniannoksella 1,25 mg kerran päivässä 2 viikon ajan
- pitkäaikaistutkimus (18 kuukautta), jossa 225 atooppista ihottumaa sairastavaa, tutkimukseen ottohetkellä 12 - 24 kuukauden ikäistä lasta hoidettiin levosetiritsiinillä.

Turvallisuusprofiili oli samanlainen kuin aiemmin todettu profiili lyhytkestoisissa, 1–5-vuotiaille lapsille tehdyissä tutkimuksissa.

## **5.2 Farmakokinetiikka**

Levosetiritsiinin farmakokinetiikka on lineaarista ja annoksesta ja ajasta riippumatonta, ja yksilöiden välinen vaihtelu on vähäistä. Farmakokineettinen profiili on sama riippumatta siitä, annetaanko yksittäistä enantiomeeriä vai setiritsiiniä. Kiraalista inversiota ei tapahdu imeytymisen eikä eliminaation aikana.

#### Imeytyminen

Levosetiritsiini imeytyy suun kautta otettuna nopeasti, ja imeytyvän lääkeaineen osuus 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 5 mg:n vuorokausiannosten jälkeen. Imeytyvän lääkeaineen osuus on annoksesta riippumaton, eikä ruoka vaikuta siihen, joskin huippupitoisuus jää pienemmäksi ja saavutetaan myöhemmin.

#### Jakautuminen

Tietoa jakautumisesta ihmisen kudoksiin ei ole, eikä myöskään siitä, läpäiseekö levosetiritsiini veri-aivoesteeseen. Rotan ja koiran kudosten lääkeainepitoisuudet ovat suurimmat maksassa ja munuaisissa ja pienimmät keskushermostossa.

Ihmisillä levosetiritsiini sitoutuu plasman proteiineihin 90-prosenttisesti. Levosetiritsiinin jakautuminen on rajoittuvaa, koska jakaantumistilavuus on 0,4 l/kg.

### Biotransformaatio

Ihmisellä alle 14 % levosetiritsiiniannoksesta metaboloituu, minkä vuoksi geneettisestä polymorfista tai samanaikaisesta entsyymien käytöstä johtuvan vaihtelun odotetaan olevan merkityksellistä. Metaboliareittejä ovat aromaattinen oksidaatio, N- ja O-dealkylaatio ja tauriini-konjugaatio. Dealkylaatioreiteissä välittäjänä on ensisijaisesti 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 suun kautta otetulla 5 mg:n annoksella saavutetut huippupitoisuudet.

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

### Eliminaatio

Puoliintumisaika plasmassa on aikuisilla  $7,9 \pm 1,9$  tuntia. Pienillä lapsilla puoliintumisaika on lyhyempi. Keskimääräinen kokonaispuhdistuma aikuisilla on 0,63 ml/min/kg. Levosetiritsiini ja sen metaboliitit erittyvät pääosin virtsaan, jonka mukana poistuu keskimäärin 85,4 % annoksesta. Ulosteeeseen erittyy vain 12,9 % annoksesta. Levosetiritsiini poistuu sekä suodattamalla munuaiskeräsistä että erittymällä aktiivisesti munuaistiehyissä.

### Erytispotilasryhmät

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Levosetiritsiinin keskimääräinen kokonaispuhdistuma korreloi kreatiniinipuhdistuman kanssa. Siksi levosetiritsiinin annosvälien muuttamista kreatiniinipuhdistuman perusteella suositellaan, jos potilaalla on keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta. Jos potilaalla on anuurinen loppuvaiheen munuaissairaus, kokonaispuhdistuma on noin 80 % pienempi kuin terveellä henkilöllä. Tavanomaisessa neljän tunnin hemodialyysissä poistui alle 10 % levosetiritsiiniä.

#### *Pediatriiset potilaat*

Farmakokineettisessä tutkimuksessa suun kautta annettu 5 mg levosetiritsiinin kerta-annos 14:lle, iältään 6–11-vuotiaalle ja painoltaan 20–40 kg lapselle, tuotti vertailevassa ristikkäistutkimuksessa noin kaksinkertaiset  $C_{max}$ - ja AUC-arvot verrattuna terveisiin aikuisiin. Keskimääräinen  $C_{max}$  oli 450 ng/ml, ja se saavutettiin keskimäärin 1,2 tunnissa. Painokorjattuna pediatriassa ryhmässä kokonaispuhdistuma oli 30 % suurempi ja eliminaation puoliintumisaika 24 % lyhyempi kuin aikuisilla. Alle 6-vuotialle pediatrialle ei ole tehty omia farmakokineettisiä tutkimuksia. Retrospektiivinen farmakokineettinen analyysi tehtiin 323 potilaalle (181 lapselle iältään 1–5 vuotta, 18 lapselle iältään 6–11 vuotta ja 124 aikuiselle iältään 18–55 vuotta), jotka saivat joko kerta-annoksen tai useita annoksia levosetiritsiiniä (annosväli: 1,25–30 mg). Tästä analyysistä kerätyt tiedot osoittavat, että 1,25 mg annos kerran päivässä 6 kk:n–5 vuoden ikäisille lapsille tuottaa samat lääkeainepitoisuudet plasmassa kuin aikuisille annettu 5 mg kerran päivässä.

#### *Iäkkäät*

Farmakokineettiset tiedot iäkkäistä potilaista ovat rajoitetut. Kun 30 mg levosetiritsiiniä annettiin 6 päivän ajan suun kautta 9 iäkkäälle potilaalle (65–74-vuotiaita), todettiin kokonaispuhdistuman olevan noin 33 % pienempi kuin nuorista aikuisista mitattu puhdistuma. Raseemisen setiritsiinin jakautumisen on osoitettu olevan riippuvainen munuaisten toiminnasta eikä niinkään iästä. Tätä havaintoa voidaan soveltaa myös levosetiritsiiniin, sillä

sekä levosetiritsiini että setiritsiini erittyvät lähinnä virtsaan. Siksi levosetiritsiiniannos tulee säätää iäkkäiden potilaiden munuaisten toiminnan mukaan.

#### *Sukupuoli*

Farmakokineettisistä tuloksista arvioitiin sukupuolen vaikutusta 77 potilaalta (40 miestä, 37 naista). Puoliintumisaika oli naisten elimistössä hieman lyhyempi ( $7,08 \pm 1,72$  tuntia) kuin miesten elimistössä ( $8,62 \pm 1,84$  tuntia), kuitenkin painokorjattu puhdistuma naisten elimistössä ( $0,67 \pm 0,16$  ml/min/kg) näyttää olevan verrattavissa miesten vastaaviin arvoihin ( $0,59 \pm 0,12$  ml/min/kg). Samaa päiväannosta ja antoväliä voidaan käyttää sekä miehille että naisille, joilla on normaali munuaistoiminta.

#### *Rotu*

Rodun vaikutusta levosetiritsiiniin ei ole tutkittu. Koska levosetiritsiini erittyy pääasiassa munuaisten kautta, eikä merkittäviä rotuun liittyviä eroja kreatiinipuhdistumassa ole, levosetiritsiinin farmakokineettisten ominaisuuksien ei oleteta olevan erilaisia eri rotujen välillä. Rotuun liittyviä eroja raseemisen setiritsiinin kinetiikassa ei ole todettu.

#### *Maksan vajaatoiminta*

Levosetiritsiinin farmakokinetiikkaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden elimistössä ei ole tutkittu. Kun kroonista maksan vajaatoimintaa (hepatosellulaarinen, kolestaattinen ja biliaarinen kirroosi) sairastaville potilaille annettiin 10 tai 20 mg setiritsiinin raseemista seosta kerta-annoksena, todettiin puoliintumisajan olevan 50 % pidempi ja puhdistuman 40 % hitaampi kuin terveillä koehenkilöillä.

#### Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

Vaikutus histamiinin aiheuttamiin ihoreaktioihin ei ole verrannollinen 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:

mikrokiteinen selluloosa  
laktoosimonohydraatti  
vedetön kolloidinen piidioksidi  
magnesiumstearaatti

#### Kalvopäällyste:

hypromelloosi  
titaanidioksidi (E171)  
makrogoli 400

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kestoaika**

3 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

Läpipainopakkaus (OPA/Al/PVC/Al).

Pakkauskoot: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 60, 90, 98 tai 100 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

ratiopharm GmbH, Ulm, Saksa

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

23528

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 05.05.2008

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 31.3.2012

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

28.6.2018