

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Xyzal 5 mg/ml tipat, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml tippoja (= 20 tippaa) sisältää 5 mg levosetiritsiinidihydrokloridia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

0,3375 mg metyyli parahydroksibentsoattia/ml
0,0375 mg propyyli parahydroksibentsoattia/ml

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tipat, liuos
Kirkas ja väritön neste

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Xyzal 5 mg/ml tipat, liuos on tarkoitettu allergisen nuhan (mukaan lukien jatkuvan allergisen nuhan) ja urtikarian oireiden hoitoon aikuisille ja vähintään 2-vuotiaalle lapsille.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset ja yli 12-vuotiaat nuoret:

Suosittelun vuorokausiannos on 5 mg (20 tippaa).

Ikäkkäät

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

Munuaisten vajaatoiminta

Antoväli 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 kreatiniinista (mg/dl) seuraavaa kaavaa käyttäen:

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

Annoksen muuttaminen munuaisten vajaatoiminnassa:

Ryhmä	Kreatiniinipuhdistuma (ml/min)	Annostus ja annosväli
Normaali	≥ 80	5 mg kerran vuorokaudessa
Lievä	50–79	5 mg kerran vuorokaudessa
Keskivaikea	30–49	5 mg joka toinen vuorokausi
Vaikea	< 30	5 mg joka kolmas vuorokausi
Myöhäisvaiheen munuaissairaus - Dialyysipotilaat	< 10–	Käyttö vasta-aiheinen

Annosta täytyy muuttaa yksilöllisesti munuaisten vajaatoimintaa sairastaville pediatriisille potilaille ottaen huomioon potilaan munuaispuhdistuma ja kehonpaino. 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. edellä Munuaisten vajaatoiminta).

Pediatriiset potilaat

6–12-vuotiaat lapset: Suositeltu vuorokausiannos on 5 mg (20 tippaa).

2–6-vuotiaat lapset: Suositeltu vuorokausiannos on 2,5 mg, joka tulee ottaa kahtena 1,25 mg:n annoksena (5 tippaa 2 kertaa vuorokaudessa). Alle 6-vuotiaille lapsille vain lääkärin määräyksellä.

Vaikka kliinistä tietoa onkin saatavilla 6 kk – 12 vuoden ikäisistä lapsista (ks. kohdat 4.8, 5.1 ja 5.2), ei se ole riittävää tukemaan levosetiritsiinin antoa vauvoille ja alle 2-vuotiaille pikkulapsille (ks. myös kohta 4.4).

Antotapa

Tipat annostellaan lusikkaan tai sekoitetaan veteen ja otetaan suun kautta.

Sekoittaessa tipat veteen on huomioitava, että erityisesti lapsille annettaessa tulee vesimäärän olla sopiva potilaan nieltäväksi. Veteen sekoitetut tipat on otettava välittömästi.

Tippoja laskettaessa pulloa pidetään pystysuorassa ylösalaisin.

Jos pullosta ei tule tippoja tai jos oikeaa määrää tippoja ei saada annostelluksi, pullo käännetään takaisin pystyasentoon ja jälleen ylösalaisin, ja tippojen laskemista jatketaan.

Tipat voidaan ottaa aterian yhteydessä tai tyhjään mahaan.

Käytön kesto:

Ajoittaista allergista nuhaa (oireita alle 4 päivänä viikossa tai 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 kesto yli 4 viikkoa vuodessa) hoitoa voidaan jatkaa yhtäjaksoisesti allergeeneille altistumisen ajan.

Kliinisiä kokemuksia levosetiritsiinin käytöstä on ainakin kuuden kuukauden hoitajaksoilta. Kroonisessa urtikariassa ja kroonisessa allergisessa nuhassa setiritsiinin (rasemaatti) käytöstä on kliinistä kokemusta pisimmillään yhden vuoden ajalta.

4.3 Vasta-aiheet

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

Xyzal-tipat sisältävät metyyliiparahydroksibentsoaattia ja propyyliiparahydroksibentsoaattia, jotka voivat aiheuttaa allergisia reaktioita (mahdollisesti viivästyneitä).

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

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

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

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

Vaikka kliinistä tietoa onkin saatavilla 6 kk – 12 vuoden ikäisistä lapsista (ks. kohdat 4.8, 5.1 ja 5.2), ei se ole riittävää tukemaan levosetiritsiinin antoa vauvoille ja alle 2-vuotiaille pikkulapsille.

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 tutkimuksissa on todettu, ettei kliinisesti merkittäviä haitallisia yhteisvaikutuksia ole (atsitromysiinin, diatsepaamin, erytromysiinin, fenatsonin, glipitsidin, ketokonatsolin, pseudoefedriinin ja simetidiinin kanssa). Vähäinen setiritsiinipuhdistuman pieneneminen (16 %) havaittiin moniannostutkimuksessa teofylliinin (400 mg kerran päivässä) kanssa, mutta samanaikainen setiritsiinin anto ei muuttanut teofylliinin poistumista. Moniannostutkimuksessa, jossa annettiin ritonaviiria (600 mg kahdesti päivässä) ja setiritsiiniä (10 mg päivässä), setiritsiinialtistus suureni noin 40 %, kun taas altistus ritonaviirille muuttui hieman (-11 %) samanaikaisen setiritsiinin annon seurauksena.

Ruoka ei pienennä imeytyvän levosetiritsiinin määrää, 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 tai vastasyntyneen kehitykseen (ks. kohta 5.3).

Levosetiritsiinin käyttöä raskauden aikana voidaan tarvittaessa harkita.

Imetys

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

Hedelmällisyys

Kliinisiä tietoja levosetiritsiininistä 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 suosituksen mukaisina annoksina. Kuitenkin joillekin potilaille voi ilmetä uneliaisuutta, väsymystä ja voimattomuutta levosetiritsiinihoidon aikana. Siksi potilaan on otettava huomioon oma vasteensa tälle lääkevalmisteelle, jos hän aikoo ajaa, suorittaa mahdollisesti vaarallisia tehtäviä tai käyttää koneita.

4.8 Haittavaikutukset

Kliiniset tutkimukset

Aikuiset ja yli 12-vuotiaat nuoret

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

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

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

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 %)
Uupumus	9 (1,2 %)	23 (2,5 %)

Lisäksi ilmaantui muutamia melko harvinaisia haittavaikutuksia (melko harvinaiset: $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), kuten voimattomuus ja vatsakipu. Sedaatioon liittyvät haittavaikutukset, kuten uneliaisuus, uupumus ja voimattomuus, olivat yhteenlaskettuina yleisempiä (8,1 %) levosetiritsiinillä (5 mg) kuin lumelääkkeellä (3,1 %).

Pediatriset potilaat

Kahdessa pediatrialle potilaille tehdyssä lumekontrolloidussa tutkimuksessa 159 lasta altistettiin kahden viikon ajan levosetiritsiinille annoksella 1,25 mg kerran päivässä (6–11 kk ikäiset lapset) ja annoksella 1,25 mg kahdesti päivässä (yhden vuoden ikäisistä alle 6 vuoden ikäisiin lapsiin).

Seuraavia esiintymistiheyksiä raportoitiin haittavaikutuksista, joita tuli yli 1 %:lle joko levosetiritsiini- tai lumelääkeryhmässä.

Elinjärjestelmälukitus ja haittavaikutus	Lumelääke (n = 83)	Levosetiritsiini (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 %)

6–12-vuotiaille lapsille tehtiin kaksoissokkoutettu, lumekontrolloitu tutkimus, jossa 243 lasta altistettiin 5 mg levosetiritsiinille päivittäin vaihtelevin ajanjaksoin alkaen alle viikosta aina 13 viikkoon asti. Seuraavia esiintymistiheyksiä raportoitiin haittavaikutuksista, joita tuli yli 1 %:lle joko levosetiritsiini- tai lumelääkeryhmässä.

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

Kuten kohdissa 4.2 ja 4.4 on todettu, vaikka kliinistä tietoa onkin saatavilla 6 kk – 12 vuoden ikäisistä lapsista (ks. kohdat 4.8, 5.1 ja 5.2), ei se ole riittävää tukemaan levosetiritsiinin antoa vauvoille ja alle 2-vuotiaille pikkulapsille.

Myyntiin tulon jälkeen saatu käyttökokemus

Haittavaikutukset on kuvattu elinjärjestelmälukituksen ja esiintymistiheyden 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).

- **Immuunijärjestelmä:**
Tuntematon: yliherkkyys, mukaan lukien anafylaksia
- **Aineenvaihdunta ja ravitsemus:**
Tuntematon: lisääntynyt ruokahalu
- **Psyykkiset häiriöt:**
Tuntematon: aggressio, kiihtyneisyys, aistiharhat, masennus, unettomuus, itsetuhoajatukset, painajaisunet
- **Hermosto:**
Tuntematon: kouristus, parestesia, heitehuimaus, pyörtyminen, vapina, dysgeusia
- **Kuulo ja tasapainoelin:**
Tuntematon: kierto- ja huimaus (vertigo)
- **Silmät:**
Tuntematon: näköhäiriöt, hämärtyneisyys, okulogyraatio
- **Sydän:**
Tuntematon: sydämentykytys, takykardia
- **Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina:**
Tuntematon: hengenahdistus
- **Ruoansulatuselimistö:**
Tuntematon: pahoinvointi, oksentelu, ripuli
- **Maksa ja sappi:**
Tuntematon: maksatulehdus
- **Munuaiset ja virtsatiet:**
Tuntematon: dysuria, virtsaumpi
- **Iho ja ihonalainen kudokset:**

Tuntematon: angioneuroottinen turvotus, toistopunoittuma (erythema fixum), kutina, ihottuma, urtikaria

- Luusto, lihakset ja sidekudos:
Tuntematon: myalgia, nivelkipu
- Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat:
Tuntematon: edeema
- Tutkimukset:
Tuntematon: painonnousu, poikkeavat maksan toimintakokeiden arvot

Metyyli parahydroksibentsoaatti ja propyyli parahydroksibentsoaatti voivat aiheuttaa allergisia reaktioita (mahdollisesti viivästyneitä).

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Levosetiritsiinihoidon lopettamisen jälkeen on ilmoitettu kutinaa.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oireet

Yliannostuksen oireina voi 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 hoitoa 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 potentti ja selektiivinen perifeeristen H₁-reseptorien salpaaja.

Sitoutumistutkimuksissa todettiin, että levosetiritsiinillä on voimakas affiniteetti ihmisen H₁-reseptoreihin (K_i = 3,2 nmol/l). Levosetiritsiinin affiniteetti on kaksinkertainen setiritsiinin affiniteettiin 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 puolta pienempi annos levosetiritsiiniä vastaa vaikutukseltaan setiritsiiniä sekä iho- että nenäoireiden hoidossa.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Levosetiritsiinin farmakodynaamista aktiivisuutta on tutkittu satunnaistetuissa, kontrolloiduissa tutkimuksissa:

Tutkimuksessa, jossa verrattiin levosetiritsiiniä (5 mg), desloratadiiniä (5 mg) ja lumelääkkeen vaikutusta histamiinilla aikaansaatuun ihopaukumiin ja ihon punoitukseen, levosetiritsiinihoito vähensi 24 tunnin ajan ihopaukumia ja ihon punoitusta merkittävästi desloratadiiniin ja lumelääkkeeseen verrattuna ($p < 0,001$). Vaikutus oli voimakkain ensimmäisen 12 tunnin aikana.

Lumekontrolloiduissa tutkimuksissa, joissa käytettiin allergeenialtistuskammioita jäljittelevää koejärjestelyä, on havaittu levosetiritsiiniä (5 mg) vaikutuksen siitepölyn aiheuttamien oireiden hoidossa alkavan tunnin kuluttua lääkkeenotosta.

Levosetiritsiini estää eotaksiiniin aiheuttamaa eosinofiilien migraatiota endoteelisolukerroksen läpi sekä iho- että keuhkosoluissa *in vitro* (Boydenin kammio- ja solukerrostekniikka).

Farmakodynaamisen *in vivo* -tutkimuksen (ihokammio- ja solukerrostekniikka) perusteella levosetiritsiiniä (5 mg) kolme 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 lumelääkekontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa kausiluonteisesta, ympärivuotisesta tai jatkuvasta allergisesta nuhasta kärsivien aikuispotilaiden hoidossa. Levosetiritsiiniä on osoitettu lievittävän merkittävästi allergisen nuhan oireita, mukaan lukien nenän tukkoisuus eräissä tutkimuksissa.

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 lumelääkettä 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 kutinaa ensimmäisen viikon ja koko hoitajakson aikana lumelääkkeeseen verrattuna. Levosetiritsiini kohensi myös lumelääkettä enemmän terveyteen liittyvää elämänlaatua Dermatology Life Quality Indexillä arvioituna.

Kroonista idiopaattista urtikariaa tutkittiin urtikarioiden mallina. Koska histamiinin vapautuminen on kausaalinen tekijä taudeissa, joihin liittyy urtikariaa, levosetiritsiiniä odotetaan olevan tehokas oireiden lievittäjä muissa 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.

Kliinistä turvallisuutta on tutkittu useissa sekä lyhyt- että pitkäkestoisissa hoitotutkimuksissa, joita on tehty alle 6-vuotiaille lapsille:

- kliininen tutkimus, jossa 29:ää allergista nuhaa sairastavaa 2–6-vuotiasta lasta hoidettiin levosetiritsiiniannoksella 1,25 mg kahdesti päivässä 4 viikon ajan
- kliininen tutkimus, jossa 114:ää allergista nuhaa tai kroonista idiopaattista urtikariaa sairastavaa 1–5-vuotiasta lasta hoidettiin levosetiritsiiniannoksella 1,25 mg kahdesti päivässä 2 viikon ajan
- kliininen tutkimus, jossa 45:tä 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:tä atooppista ihottumaa sairastavaa 12–24 kuukauden ikäistä lasta hoidettiin levosetiritsiinillä.

Turvallisuusprofiili oli samankaltainen kuin oli todettu lyhytkestoisissa, 1–5-vuotiaille lapsille tehdyissä tutkimuksissa.

5.2 Farmakokinetiikka

Levosetiritsiinin farmakokineettinen profiili on lineaarinen ja annoksesta ja ajasta riippumaton. 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. Aikuisten elimistössä 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. Ihmisessä levosetiritsiini sitoutuu plasman proteiineihin 90-prosenttisesti. Levosetiritsiinin jakautuminen on rajoittuvaa, jakaantumistilavuus on 0,4 l/kg.

Biotransformaatio

Ihmisessä alle 14 % levosetiritsiiniannoksesta metaboloituu, ja geneettisestä polymorfista tai samanaikaisesta entsyymistä johtuvien yksilöllisten erojen odotetaan siksi olevan vähäisiä. Metaboliareittejä ovat aromaattinen oksidaatio, N- ja O-dealkylaatio ja tauriini-konjugaatio. Dealkylaatioreiteissä välittäjänä on pääasiassa CYP3A4, 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 aikuisten elimistössä $7,9 \pm 1,9$ tuntia. Pienten lasten elimistössä puoliintumisaika on lyhyempi. Keskimääräinen laskennallinen kokonaispuhdistuma on aikuisten elimistössä 0,63 ml/min/kg. Levosetiritsiini ja sen metaboliitit erittyvät pääosin

(keskimäärin 85,4 % annoksesta) virtsaan. Ulosteeeseen erittyy vain 12,9 % annoksesta. Levosetiritsiini erittyy sekä suodattumalla munuaiskeräisistä 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 hemodialyysissä poistuu alle 10 % levosetiritsiiniä.

Pediatriset potilaat

Farmakokineettisessä tutkimuksessa suun kautta annettu 5 mg levosetiritsiinin kerta-annos 14 lapselle iältään 6–11-vuotiaita, painoltaan 20–40 kg, tuotti kaksinkertaiset C_{\max} - ja AUC-arvot verrattuna terveisiin aikuisiin ristikkäistutkimuksessa. Keskimääräinen C_{\max} oli 450 ng/ml ja saavutettiin keskimäärin 1,2 tunnissa. Painokorjattuna pediatrisessa ryhmässä kokonaispuhdistuma oli 30 % suurempi ja eliminaation puoliintumisaika 24 % lyhyempi kuin aikuisilla. Alle 6-vuotiaille pediatrisille potilaille ei ole tehty omia farmakokineettisiä tutkimuksia. Retrospektiivinen populaatiofarmakokineettinen 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-annoksena tai useita annoksia levosetiritsiiniä 1,25–30 mg. Tästä analyysistä kerätyt tiedot osoittavat, että 1,25 mg annos kerran päivässä 6 kuukaudesta 5 vuoden ikäisille lapsille tuottaa samat plasman lääkeainepitoisuudet kuin aikuisille annettu 5 mg päivässä.

Iäkkäät

Farmakokineettistä tietoa iäkkäistä potilaista on saatavilla vähän. 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. Raseemisen setiritsiinin jakautuminen näyttää 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 miehiin ($0,59 \pm 0,12$ ml/min/kg). Samaa päiväannosta ja antoväliä käytettiin sekä miehille että naisille, joilla normaali munuaistoiminta.

Rotu

Rodun vaikutusta levosetiritsiiniin ei ole tutkittu. Koska levosetiritsiini erittyy pääasiassa munuaisten kautta eikä merkittäviä rotuun liittyviä eroja kreatiniinipuhdistumassa 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. Kroonista maksan vajaatoimintaa (hepatosellulaarinen, kolestaattinen ja biliaarinen kirroosi) sairastaville potilaille annettiin 10 tai 20 mg setiritsiinin raseemista seosta kerta-annoksena, ja todettiin puoliintumisaika 50 % pitemmäksi ja puhdistuma 40 % hitaammaksi verrattuna terveisiin potilaisiin.

Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

Vaikutus histamiinin aiheuttamiin ihoreaktioihin ei korreloi lääkeaineen pitoisuuteen plasmassa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä lisääntymistoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumasetaatitrihydraatti
Etikkahappo
Propyleeniglykoli
Glyseroli 85 %
Metyyliparahydroksibentsoaatti (E218)
Propyyli parahydroksibentsoaatti (E216)
Sakkariinatrium
Puhdistettu vesi.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta.
Ensimmäisen avaamisen jälkeen: 3 kuukautta.

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Kullanruskea lasipullo (Ph. Eur. tyyppi III), jossa on pientiheyspolyeteenistä valmistettu tippapipetti ja valkoinen polypropeeninen turvakorkki.

Pakkauskoot: 10 ml, 15 ml ja 20 ml.
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

UCB Pharma Oy Finland
Bertel Jungin aukio 5
02600 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

21305

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 2.2.2006

Myyntiluvan uudistamisen päivämäärä: 6.10.2014

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

29.6.2018