

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Xyzal 5 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 5 mg levosetiritsiinidihydrokloridia.
Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan: 63,50 mg laktoosimonohydraattia/tabletti

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti.

Valkoinen tai luonnonvalkoinen, soikea kalvopäällysteinen tabletti, toisella puolella Y-merkki.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Xyzal 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).

Ikäkkäät

Jos ikäkkäillä potilailla 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 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 annostiheys |
|--------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| Normaali | ≥ 80 | 1 tabletti kerran vuorokaudessa |
| Lievä | 50–79 | 1 tabletti kerran vuorokaudessa |
| Keskivaikkea | 30–49 | 1 tabletti joka toinen vuorokausi |

| | | |
|--|------|-----------------------------------|
| Vaikea | < 30 | 1 tabletti joka kolmas vuorokausi |
| Myöhäisvaiheen munuaissairaus - Dialyysipotilaat | < 10 | Käyttö vasta-aiheinen |

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:

Suosittelun vuorokausiannos on 5 mg (1 kalvopäällysteinen tabletti).

2–6-vuotiaille lapsille ei voida antaa sopivaa annostussuositusta tablettilääkemuodosta. Heille suositellaan käytettäväksi levosetiritsiinin lääkeainemuotoja, jotka on tarkoitettu lapsille.

Antotapa

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

Käytön kesto:

Jaksoittaista 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 hoitajaksoilta. Kroonisessa urtikariassa ja kroonisessa allergisessa nuhassa rasemaattimuodon käytöstä on kliinistä kokemusta 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).

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 allergeeteissa, ja ennen tällaisia testejä on oltava (3 päivän) lääkkeetön (washout) jakso.

Jos potilaalla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä hypolaktasia tai glukoosin tai galaktoosin imeytymishäiriö, ei lääkettä pitäisi käyttää.

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 lääkemuoja.

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

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 tai 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 levosetiritsiinistä ei ole saatavana.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Kliinissä vertailututkimuksissa ei ole todettu näyttöä siitä, että levosetiritsiini heikentäisi psyykkistä valppautta, reaktiokykyä tai autolla ajokykyä suositusten mukaisina annoksina. Kuitenkin jotkut

potilaat voivat kokea uneliaisuutta, väsymystä ja voimattomuuden tunnetta levosetiritsiinihoidon 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 haittavaikutuksien 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 lääkevalmistetta 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) | 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: $\geq 1/1000$, <1/100) kuten astenia ja vatsakipu.

Sedaatioon liittyvät haittavaikutukset kuten uneliaisuus, uupumus ja astenia olivat yhteenlaskettuna yleisempiä (8,1 %) levosetiritsiinillä (5 mg) kuin lumelääkkeellä (3,1 %).

Pediatriset potilaat

Kahdessa pediatrisille 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 lumeryhmässä.

| Elinjärjestelmäluokitus 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 %) |
| Psykkiset 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 lumeryhmässä.

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

Myyntiin tulon jälkeen saatu käyttökokemus

Haittavaikutukset on kuvattu elinjärjestelmäluokituksen 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
- Psykkiset häiriöt:
Tuntematon: aggressio, kiihtyneisyys, aistiharhat, masennus, unettomuus, itsetuhoajatukset, painajaisunet
- Hermosto:
Tuntematon: kouristus, parestesia, heitehuimaus, pyörtyminen, vapina, dysgeusia
- Kuulo ja tasapainoelin:
Tuntematon: kierto huimaus (vertigo)
- Silmät:
Tuntematon: näköhäiriöt, hämärtynyt näkö, 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

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 oireena 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 tai tukihoitoa. Mahahuuhtelua voidaan harkita, jos lääke on otettu äskettäin. Levosetiritsiini ei poistu tehokkaasti hemodialysissa.

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 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 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 lääkkeenotosta.

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 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 merkitsevästi kutinan vaikeusastetta ensimmäisen viikon ja koko hoitajakson 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.

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

- kliininen tutkimus, jossa 29 allergista nuhaa sairastavaa 2–6-vuotiasta lasta hoidettiin levosetiritsiiniannoksella 1,25 mg kahdesti päivässä 4 viikon ajan
- 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
- 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 1224 kuukauden ikäistä lasta hoidettiin levosetiritsiinillä.

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

5.2 Farmakokinetiikka

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

Levotiritsiini imeytyy suun kautta otettuna nopeasti ja imeytyvän lääkeaineen osuus annoksesta on suuri. Huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 0,9 tunnin kuluttua annoksen ottamisesta. Vakaa tila saavutetaan kahdessa päivässä. Huippupitoisuudet ovat tyyppillisesti 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 levotiritsiini veri-aivoesteen. Rotan ja koiran kudosten lääkeainepitoisuudet ovat suurimmat maksassa ja munuaisissa ja pienimmät keskushermostossa.

Ihmisillä levotiritsiini sitoutuu plasman proteiineihin 90-prosenttisesti. Levotiritsiinin jakautuminen on rajoittuvaa, jakautumistilavuus on 0,4 l/kg.

Biotransformaatio

Ihmisessä alle 14 % levotiritsiiniannoksesta metaboloituu, ja geneettisestä polymorfista tai samanaikaisesta entsyymiestäjien käytöstä johtuvien yksilöllisten erojen odotetaan siksi olevan vähäisiä. Metaboliareittejä ovat aromaattinen oksidaatio, N- ja O-dealkylaatio ja tauriinikonjugaatio. Dealkylaatioreiteissä välittäjänä on pääasiassa CYP 3A4, kun taas aromaattiseen oksidaatioon osallistuu useita ja/tai tunnistamattomia CYP-isoformeja. Levotiritsiini 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. Levotiritsiinin yhteisvaikutukset muiden aineiden kanssa tai päinvastoin ovat epätodennäköisiä, koska levotiritsiinin metabolia on vähäistä eikä sillä ole metaboliaa estävää vaikutusta.

Eliminaatio

Lääkeaineen puoliintumisaika plasmassa on aikuisilla $7,9 \pm 1,9$ 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. Levotiritsiini erittyy sekä suodattamalla munuaisherästä että erittymällä aktiivisesti munuaistiehyissä.

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Levotiritsiinin laskennallinen kokonaispuhdistuma on verrannollinen kreatiinipuhdistumaan. Siksi levotiritsiinin annosvälien muuttaminen kreatiinipuhdistuman 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 hemodialysissa poistuu alle 10 % levotiritsiinistä.

Pediatriset potilaat

Farmakokineettisessä tutkimuksessa suun kautta annettu 5 mg levotiritsiinin 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 se saavutettiin keskimäärin 1,2 tunnissa. Painokorjattuna pediatrisessa ryhmässä kokonaispuhdistuma oli 30 % suurempi ja eliminaation puoliintumisaika 24 % lyhyempi kuin aikuisissa. Alle 6-vuotialle pediatrialle potilaille 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-annoksena tai useita annoksia levotiritsiiniä 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 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. 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.

Farmakokineettinen/farmakodynaaminen suhde:

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

Ydin:

Mikrokiteinen selluloosa
Laktoosimonohydraatti
Vedetön kolloidinen piidioksidi
Magnesiumstearaatti

Päällyste:

Opadry® Y-1-7000, joka sisältää:
Hypromelloosi (E464)
Titaanidioksidi (E171)
Makrogoli 400

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

4 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Läpipainopakkaus alumiini-OPA/alumiini/PVC

Pakkauskoot: 1, 2, 4, 5, 7, 10, 2 x 10, 10 x 10, 14, 15, 20, 21, 28, 30, 40, 50, 60, 70, 90, 100.

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

16550

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 8.10.2001

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 3.1.2011

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

29.6.2018