

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Xyzal 0,5 mg/ml oraaliliuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml oraaliliuosta sisältää 0,5 mg levosetiritsiinidihydrokloridia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

0,675 mg metyyli parahydroksibentsoattia/ml

0,075 mg propyyli parahydroksibentsoattia/ml

0,4 g nestemäistä maltitolia/ml

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Oraaliliuos

Kirkas ja väritön neste

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Xyzal 0,5 mg/ml oraaliliuos on tarkoitettu allergisen nuhan (mukaan lukien jatkuvan allergisen nuhan) ja urtikarian oireiden hoitoon aikuisille ja vähintään 2-vuotiaille lapsille.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset ja yli 12-vuotiaat nuoret:

Suosittelun vuorokausiannos on 5 mg (10 ml liuosta).

Iäkkäät

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

Munuaisten vajaatoiminta

Antoväli määräytyy yksilöllisesti munuaistoiminnan mukaan (glomerulusten laskennallinen suodatusnopeus, eGFR). Tarvittaessa annosta voidaan muuttaa seuraavan taulukon mukaan.

Annoksen muuttaminen munuaisten vajaatoiminnassa:

Ryhmä	Glomerulusten laskennallinen suodatusnopeus (eGFR) (ml/min)	Annostus ja annosväli
Normaali munuaisten toiminta	≥ 90	5 mg kerran vuorokaudessa
Lievästi heikentynyt munuaisten toiminta	60 – < 90	5 mg kerran vuorokaudessa
Keskivaikeasti heikentynyt munuaisten toiminta	30 – < 60	5 mg joka toinen vuorokausi
Vaikea-asteisesti heikentynyt munuaisten toiminta	15 – < 30 (ei dialyysihoidon tarvetta)	5 mg joka kolmas vuorokausi
Loppuvaiheen munuaissairaus (ESRD)	< 15 (dialyysihoidon tarve)	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 (10 ml liuosta).

2–6-vuotiaat lapset: Suositeltu vuorokausiannos on 2,5 mg, joka tulee ottaa kahtena 1,25 mg:n annoksena (2,5 ml liuosta 2 kertaa vuorokaudessa).

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

Pakkauksessa on mukana mittaruisku. Tarvittava määrä oraaliliuosta mitataan mittaruiskulla ja tyhjennetään lusikkaan tai lasilliseen vettä. Oraaliliuos tulee ottaa suun kautta välittömästi laimentamisen jälkeen, ja se 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 hoitajaksolta. 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.

Loppuvaiheen munuaissairaus, jossa glomerulusten laskennallinen suodatusnopeus (eGFR) on alle 15 ml/min (dialyysihoidon tarve).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

Xyzal-oraaliliuos sisältää metyyli parahydroksibentsoaattia ja propyyli parahydroksibentsoaattia, jotka saattavat aiheuttaa allergisia reaktioita (mahdollisesti viivästyneitä).

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

Xyzal-oraaliliuos sisältää nestemäistä maltitolia: Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

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

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.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per ml eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

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), setiritsiinia llistus 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 havaittu 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 levosetiritsiineistä ei ole saatavana.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Kliinisissä vertailututkimuksissa ei ole todettu näyttöä siitä, että levosetiritsiini heikentäisi psyykkistä valppautta, reaktiokykyä tai autolla ajokykyä ja koneidenkäyttökykyä 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 oli lumelääkeryhmässä 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 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)
Ruoansulatus elimistö		
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 lumeryhmässä.

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 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 esiintyvyyden 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: kiertohuimaus (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 saattavat aiheuttaa allergisia reaktioita (mahdollisesti viivästyneitä).

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Levosetiriinihoidon lopettamisen jälkeen on ilmoitettu kutinaa.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskukseen 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. uneliaisuutta. Lapsilla voi ilmetä alkuun kiihtymystä ja levottomuutta ja sen jälkeen uneliaisuutta.

Yliannostuksen hoito

Levosetiritsiinille ei ole spesifistä antidootia.

Yliannostustapauksissa suositellaan oireenmukaista hoitoa tai tukihoitoa. 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 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 kammi- ja solukerrostekniikka).

Farmakodynaamisen *in vivo* -tutkimuksen (ihokammiotekniikka) perusteella levosetiritsiinin (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. 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. Takyfylyksiaa 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 arvoituna.

Kroonista idiopaattista urtikariaa tutkittiin urtikarioiden mallina. Koska histamiinin vapautuminen on kausaalinen tekijä taudeissa, joihin liittyy urtikariaa, levosetiritsiinin 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 Farmakokineetiikka

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 entsyymiestäjien käytöstä johtuvien yksilöllisten erojen odotetaan siksi olevan vähäisiä. Metaboliareittejä ovat aromaattinen oksidaatio, N- ja O-dealkylaatio ja tauriinikonjugaatio. 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. Ulosteeseen erittyy vain 12,9 % annoksesta. Levosetiritsiini erittyy sekä suodattamalla munuaiskeräisistä että erittymällä aktiivisesti munuaistiehyissä.

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Levosetiritsiinin laskennallinen kokonaispuhdistuma on verrannollinen kreatiniinipuhdistumaan. Siksi levosetiritsiinin annosvälien muuttaminen on suositeltavaa, jos potilaalla on keskivaikkea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.2). Jos henkilöllä on anurinen loppuvaiheen 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

ikänsä 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 histamiiniin aiheuttamiin ihoreaktioihin ei korreloi lääkeaineen pitoisuuteen plasmassa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumasetaattitrihydraatti (pH:n säätöön)
Etikkahappo, väkevä (pH:n säätöön)
Metyyliparahydroksibentsoaatti (E218)
Propyyli parahydroksibentsoaatti (E216)
Glyseroli 85 %
Maltitoli, nestemäinen (E965)

Sakkariinatrium

Tutti frutti -makuaine sisältää:

trisetiini (E1518)
bentsaldehydi
appelsiiniöljy
vanilliini
etyylibutyraatti
konsentroidu appelsiiniöljy
isoamyyliasetaatti
allyyliheksanoaatti
gamma-undekalaktoni
sitraali
geranioli
sitronella
alfatokoferoli (E307)

Puhdistettu vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

2 vuotta.

Ensimmäisen avaamisen jälkeen: 3 kuukautta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Meripihkanvärinen lasipullo (tyyppi III), jossa on valkoinen polypropeeninen turvasuljin.

Pahvipakkauksessa on myös 10 ml:n mittaruisku (polyeteeni, polystyreeni), jossa on merkit 0,25 ml:n välein.

Pakkauskoot: 75 ml, 150 ml ja 200 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)

21793

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 31.8.2006

Myyntiluvan uudistamisen päivämäärä: 6.10.2014

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

14.7.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Xyzal 0,5 mg/ml oral lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml oral lösning innehåller 0,5 mg levocetirizindihydroklorid.

Hjälpämnen med känd effekt:

0,675 mg metylparahydroxibensoat/ml

0,075 mg propylparahydroxibensoat/ml

0,4 g flytande maltitol/ml

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Oral lösning

Klar och färglös vätska

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Xyzal 0,5 mg/ml oral lösning är avsedd för behandling av symtom på allergisk snuva (inklusive kontinuerlig allergisk snuva) och urtikaria hos vuxna och barn från 2 års ålder.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna och ungdomar över 12 år:

Den rekommenderade dagliga dosen är 5 mg (10 ml lösning).

Äldre

Om en äldre patient har måttligt eller svårt nedsatt njurfunktion, rekommenderas dosanpassning (se Nedsatt njurfunktion).

Nedsatt njurfunktion

Doseringsintervallet fastställs individuellt enligt njurfunktionen (estimerad glomerulär filtrationshastighet, eGFR). Vid behov kan dosen ändras enligt följande tabell.

Dosanpassning vid nedsatt njurfunktion:

Grupp	Estimerad glomerulär filtrationshastighet (eGFR) (ml/min)	Dosering och doseringsintervall
Normal njurfunktion	≥ 90	5 mg en gång dagligen
Lindrigt nedsatt njurfunktion	60 – < 90	5 mg en gång dagligen
Måttligt nedsatt njurfunktion	30 – < 60	5 mg varannan dag
Svårt nedsatt njurfunktion	15 – < 30 (inte behov av dialysbehandling)	5 mg var tredje dag
Terminal njursjukdom (ESRD)	< 15 (behov av dialysbehandling)	Kontraindicerat

Dosen ska anpassas individuellt hos pediatrika patienter med nedsatt njurfunktion med hänsyn till patientens njurclearance och kroppsvikt. Det finns inga specifika data om dosering för barn med nedsatt njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion

Vid enbart nedsatt leverfunktion behöver dosen inte anpassas. Om patienten har både nedsatt lever- och njurfunktion, rekommenderas dosanpassning (se ovan Nedsatt njurfunktion).

Pediatrik population

Barn 6–12 år: Den rekommenderade dagliga dosen är 5 mg (10 ml lösning).

Barn 2–6 år: Den rekommenderade dagliga dosen är 2,5 mg som ska tas som två doser på 1,25 mg (2,5 ml lösning 2 gånger dagligen).

Även om kliniska data finns tillgängliga gällande barn mellan 6 månader och 12 år (se avsnitt 4.8, 5.1 och 5.2), är de inte tillräckliga för att stöda användning av levocetirizin hos spädbarn och småbarn under 2 år (se även avsnitt 4.4).

Administreringssätt

Förpackningen innehåller en doseringsspruta. Den nödvändiga mängden oral lösning mäts med doseringssprutan och töms i en sked eller ett glas vatten. Den orala lösningen ska tas oralt genast efter utspädning, och den kan tas i samband med en måltid eller på tom mage.

Behandlingstid:

Periodisk allergisk snuva (symtom mindre än 4 dagar i veckan eller symtomen varar mindre än 4 veckor om året) behandlas enligt symtom och tidigare behandlingserfarenhet; behandlingen kan avslutas när symtomen har försvunnit och påbörjas på nytt när symtomen återkommer. Vid kontinuerlig allergisk snuva (symtom mer än 4 dagar i veckan eller symtomen varar mer än 4 veckor om året) kan behandlingen pågå oavbrutet under exponeringen för allergener.

Klinisk erfarenhet av användning av levocetirizin finns åtminstone från sex månaders behandlingsperiod. Vid kronisk urtikaria och kronisk allergisk snuva finns det klinisk erfarenhet av användning av cetirizin (racemat) från högst ett år.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen, cetirizin, hydroxizin, något annat piperazinderivat eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Terminal njursjukdom där estimerad glomerulär filtrationshastighet (eGFR) är under 15 ml/min (behov av dialysbehandling).

4.4 Varningar och försiktighet

Försiktighet bör iaktas vid samtidig användning av alkohol (se avsnitt 4.5).

Xyzal oral lösning innehåller metylparahydroxibensoat och propylparahydroxibensoat som kan ge allergiska reaktioner (eventuellt fördröjda).

Patienter med epilepsi eller risk för krampanfall ska iaktta försiktighet eftersom levocetirizin kan försvåra krampanfallen.

Xyzal oral lösning innehåller flytande maltitol: Patienter med följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte ta detta läkemedel: fruktosintolerans.

Patienter med riskfaktorer för urinretention (t.ex. ryggmärgsskada, prostatahyperplasi) ska iaktta försiktighet, eftersom levocetirizin kan öka risken för urinretention.

Eftersom antihistaminer förhindrar svar i allergitest på huden, ska man hålla en (3 dagars) läkemedelsfri (washout) period före sådana test.

Efter avslutad behandling med levocetirizin kan klåda förekomma, även om ett sådant symtom inte skulle ha förekommit innan behandlingen påbörjades. Symtomen kan försvinna av sig själva. I vissa fall kan symtomen vara kraftiga och behandlingen kan behöva påbörjas på nytt. Symtomen borde försvinna när behandlingen påbörjas på nytt.

Pediatrisk population

Även om kliniska data finns tillgängliga gällande barn mellan 6 månader och 12 år (se avsnitt 4.8, 5.1 och 5.2), är de inte tillräckliga för att stöda användning av levocetirizin hos spädbarn och småbarn under 2 år.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per ml, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har gjorts med levocetirizin (inte heller med läkemedel som inducerar CYP3A4-isoenzymet) eftersom studier med racematet, cetirizin, har visat att det inte finns några kliniskt betydande skadliga interaktioner (med azitromycin, diazepam, erytromycin, fenazon, glipizid, ketokonazol, pseudoefedrin och cimetidin). En något minskad (16 %) cetirizinclearance konstaterades i en flerdosstudie med teofyllin (400 mg en gång dagligen), men samtidig administrering av cetirizin ändrade inte elimineringen av teofyllin. I en flerdosstudie där ritonavir (600 mg två gånger dagligen) och cetirizin (10 mg dagligen) gavs, ökade exponeringen för cetirizin med cirka 40 %, medan exponeringen för ritonavir förändrades litet (-11 %) till följd av samtidig administrering av cetirizin.

Föda minskar inte mängden levocetirizin som absorberas, även om absorptionshastigheten blir långsammare.

Hos känsliga patienter kan samtidig användning av cetirizin eller levocetirizin och alkohol eller andra CNS-depressiva medel ytterligare försvaga uppmärksamheten och prestationsförmågan.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data (från färre än 300 graviditeter) om användning av levocetirizin hos gravida kvinnor. Däremot finns det en stor mängd data (från fler än 1 000 graviditeter) om användning av cetirizin, levocetirizins racemat, hos gravida kvinnor. Dessa data tyder inte på missbildningstoxicitet eller på foster-/neonatal toxicitet. Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta skadliga reproduktionstoxikologiska effekter på dräktighet, embryo- eller fosterutveckling, förlossning eller postnatal utveckling (se avsnitt 5.3).

Användning av levocetirizin under graviditet kan vid behov övervägas.

Amning

Cetirizin, levocetirizins racemat, har påvisats utsöndras i bröstmjolk hos människa. Levocetirizin utsöndras alltså sannolikt i bröstmjolk hos människa. Biverkningar av levocetirizin kan förekomma hos ammade spädbarn. Därför ska man förhålla sig försiktigt till användning av levocetirizin under amning.

Fertilitet

Inga kliniska data om levocetirizin finns tillgängliga.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Kliniska jämförelsestudier har inte visat att levocetirizin skulle försvaga den psykiska uppmärksamheten, reaktionsförmågan eller förmågan att framföra fordon och använda maskiner vid rekommenderade doser. Vissa patienter kan dock uppleva sömnhet, trötthet och kraftlöshet under behandlingen med levocetirizin. Därför ska patienterna beakta sitt eget svar på detta läkemedel, om de ska köra, utföra eventuellt farliga uppgifter eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Kliniska prövningar

Vuxna och ungdomar över 12 år

I behandlingsstudier som inkluderade kvinnor och män i åldern 12–71 år fick 15,1 % av de patienter som fick levocetirizin (5 mg) minst en biverkning, medan den motsvarande siffran i placebogruppen var 11,3 %. Av dessa biverkningar var 91,6 % lindriga eller måttliga.

I behandlingsstudierna var andelen patienter som avbröt behandlingen på grund av biverkningar 1,0 % (9/935) av patienterna som fick levocetirizin (5 mg) och 1,8 % (14/771) av patienterna som fick placebo.

I behandlingsstudierna med levocetirizin fick 935 patienter läkemedlet vid rekommenderade doser om 5 mg dagligen. I ett sammanställt material från dessa studier hade minst 1 % av patienterna som fick levocetirizin (5 mg) eller placebo följande biverkningar (vanliga: $\geq 1/100$, $< 1/10$):

Biverkning (WHOART)	Placebo (n = 771)	Levocetirizin 5 mg (n = 935)
Huvudvärk	25 (3,2 %)	24 (2,6 %)
Sömnighet	11 (1,4 %)	49 (5,2 %)
Muntorrhet	12 (1,6 %)	24 (2,6 %)
Utmattning	9 (1,2 %)	23 (2,5 %)

Dessutom förekom några mindre vanliga biverkningar (mindre vanliga: $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), såsom kraftlöshet och buksmärta. Biverkningar som förknippas med sedering, såsom sömnighet, utmattning och kraftlöshet var sammanräknat vanligare (8,1 %) med levocetirizin (5 mg) än med placebo (3,1 %).

Pediatrisk population

I två placebokontrollerade studier på pediatrika patienter exponerades 159 barn i två veckors för levocetirizin vid en dos på 1,25 mg en gång dagligen (barn 6–11 månader) och vid en dos på 1,25 mg två gånger dagligen (barn från ett års ålder till 6 år).

Följande frekvenser rapporterades för biverkningar som förekom hos över 1 % av patienterna antingen i levocetirizin- eller placebogruppen.

Organklass och biverkning	Placebo (n = 83)	Levocetirizin (n = 159)
Magtarmkanalen		
Diarré	0	3 (1,9 %)
Kräkningar	1 (1,2 %)	1 (0,6 %)
Förstoppning	0	2 (1,3 %)
Centrala och perifera nervsystemet		
Sömnighet	2 (2,4 %)	3 (1,9 %)
Psykiska störningar		
Sömnstörningar	0	2 (1,3 %)

På barn i åldern 6–12 år gjordes en dubbelblind, placebokontrollerad studie där 243 barn exponerades för 5 mg levocetirizin dagligen för varierande tidsperioder från mindre än en vecka till 13 veckor. Följande frekvenser rapporterades för biverkningar som förekom hos över 1 % av patienterna antingen i levocetirizin- eller placebogruppen.

Biverkning	Placebo (n = 240)	Levocetirizin 5 mg (n = 243)
Huvudvärk	5 (2,1 %)	2 (0,8 %)
Sömnighet	1 (0,4 %)	7 (2,9 %)

Såsom konstaterats i avsnitt 4.2 och 4.4, även om kliniska data finns tillgängliga om barn mellan 6 månader och 12 år (se avsnitt 4.8, 5.1 och 5.2), är de inte tillräckliga för att stöda användning av levocetirizin hos spädbarn och småbarn under 2 år.

Erfarenhet efter godkännande för försäljning

Biverkningarna har beskrivits enligt organklass och frekvens.

Frekvenserna är följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

- Immunsystemet:
Ingen känd frekvens: överkänslighet, inklusive anafylaxi
- Metabolism och nutrition:
Ingen känd frekvens: ökad aptit
- Psykiska störningar:
Ingen känd frekvens: aggression, agitation, hallucinationer, depression, sömnlöshet, självdestruktiva tankar, mardrömmar
- Nervsystemet:
Ingen känd frekvens: krampanfall, parestesi, svindel, svimning, tremor, dysgeusi
- Öron och balansorgan:
Ingen känd frekvens: rotatorisk yrsel (vertigo)
- Ögon:
Ingen känd frekvens: synstörningar, dimsyn, okulogyration
- Hjärtat:
Ingen känd frekvens: palpitationer, takykardi
- Andningsvägar, bröstorg och mediastinum:
Ingen känd frekvens: andnöd
- Magtarmkanalen:
Ingen känd frekvens: illamående, kräkningar, diarré
- Lever och gallvägar:
Ingen känd frekvens: hepatit
- Njurar och urinvägar:
Ingen känd frekvens: dysuri, urinretention
- Hud och subkutan vävnad:
Ingen känd frekvens: angioneurotiskt ödem, erythema fixum, klåda, hudutslag, urtikaria
- Muskuloskeletala systemet och bindväv:
Ingen känd frekvens: myalgi, ledsmärta
- Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället:
Ingen känd frekvens: ödem
- Undersökningar:
Ingen känd frekvens: viktökning, avvikande värden i leverfunktionstest

Metylparahydroxibensoat och propylparahydroxibensoat kan ge allergiska reaktioner (eventuellt fördröjda).

Beskrivning av utvalda biverkningar

Klåda har rapporterats efter att levocetirizinbehandling avslutats.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symtom

Symtom på överdos kan hos vuxna vara bl.a. sömnhet. Hos barn kan i början förekomma agitation och rastlöshet och sedan sömnhet.

Behandling av överdosering

Det finns ingen specifik antidot mot levocetirizin.

I överdoseringsfall rekommenderas symtomatisk eller understödjande behandling. Magsköljning kan övervägas om läkemedlet tagits nyligen. Levocetirizin elimineras inte effektivt i hemodialys.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: antihistaminer för systemiskt bruk, piperazinderivat, ATC-kod: R06AE09.

Verkningsmekanism

Levocetirizin, cetirizins (R)-enantiomer, är en potent och selektiv blockerare av perifera H₁-receptorer.

I bindningsstudier konstaterades att levocetirizin har en hög affinitet till H₁-receptorerna hos människa (K_i = 3,2 nmol/l). Levocetirizins affinitet är tvåfaldig jämfört med cetirizins affinitet (K_i = 6,3 nmol/l). Levocetirizin frigörs från H₁-receptorer med en halveringstid på 115 ± 38 min. Efter engångsdos binds levocetirizin till receptorerna 90-procentigt efter 4 timmar och 57-procentigt efter 24 timmar.

Farmakodynamiska studier på friska frivilliga har visat att en halv dos levocetirizin motsvarar till sin effekt cetirizin vid behandling av både hud- och nässymtom.

Farmakodynamisk effekt

Levocetirizins farmakodynamiska aktivitet har undersökts i randomiserade, kontrollerade studier:

I en studie som jämförde effekten av levocetirizin (5 mg), desloratadin (5 mg) och placebo på svullnad och rodnad på huden som framkallats med histamin, minskade levocetirizinbehandlingen svullnaden och rodnaden i 24 timmar i betydande grad jämfört med desloratadin och placebo (p < 0,001). Effekten var kraftigast under de första 12 timmarna.

I placebokontrollerade studier där ett provarrangemang som liknar allergenexponeringskammare användes, konstaterades att effekten av levocetirizin (5 mg) vid behandling av symtom orsakade av pollen börjar inom en timme från intag av läkemedlet.

Levocetirizin hämmar eotaxininducerad migration av eosinofiler genom endotelcellskiktet både i hud- och lungcellerna *in vitro* (Boydens kammar- och cellskiktsteknik).

Enligt en farmakodynamisk *in vivo*-studie (hudkammarteknik) var de tre viktigaste hämmande effekterna av levocetirizin (5 mg) vid en reaktion orsakad av pollen under de första sex timmarna: hämning av frisättning av VCAM-1, förändrad blodkärlspermeabilitet samt minskning av förekomsten av eosinofiler (jämförelse med placebo, 14 vuxna patienter).

Klinisk effekt och säkerhet

Effekt och säkerhet av levocetirizin vid behandling av säsongsbunden, perenn eller kontinuerlig allergisk snuva hos vuxna patienter har påvisats i flera dubbelblinda placebokontrollerade kliniska studier. Det har påvisats att levocetirizin betydligt minskar symtom på allergisk snuva, inklusive nästäppa i vissa studier.

Levocetirizin (5 mg) undersöktes i en behandlingsstudie på 551 vuxna patienter (av vilka 276 fick levocetirizin) vid behandling av kontinuerlig allergisk snuva (symtom minst 4 dagar i veckan och under minst 4 veckor i rad). Patienterna var sensitiserade mot dammkvalster och gräspollen. Resultaten visade att läkemedlet lindrade symtomen kliniskt och statistiskt signifikant mer effektivt jämfört med placebo under hela den 6 månader långa studien, när den s.k. symtomsumman av alla symtom utvärderades. Takyfylaxi förekom inte. Levocetirizin förbättrade signifikant patienternas livskvalitet under hela studien.

I en placebokontrollerad klinisk studie som inkluderade 166 patienter med kronisk idiopatisk urtikaria, fick 85 patienter placebo och 81 patienter 5 mg levocetirizin en gång dagligen under 6 veckor. Levocetirizinbehandlingen minskade signifikant klåda under den första veckan och under hela behandlingsperioden jämfört med placebo. Levocetirizin förbättrade också den hälsorelaterade livskvaliteten mätt med Dermatology Life Quality Index mer än placebo.

Kronisk idiopatisk urtikaria undersöktes som urtikariamodell. Eftersom frisättningen av histamin är en kausal faktor vid sjukdomar där urtikaria förekommer förväntas levocetirizin effektivt lindra symtomen också vid andra former av urtikaria förutom kronisk idiopatisk urtikaria.

Levocetirizin konstaterades inte ha en väsentlig effekt på QT-tiden i EKG.

Pediatrik population

Säkerheten och effekten av levocetirizintabletter vid behandling av pediatrika patienter har undersökts i två placebokontrollerade kliniska studier. I studierna deltog barn i 6–12 års ålder med säsongsbunden eller perenn allergisk snuva. Enligt båda studierna lindrade levocetirizin betydligt symtomen och förbättrade den hälsorelaterade livskvaliteten.

Klinisk säkerhet har undersökts i flera kort- och långvariga behandlingsstudier på barn under 6 år:

- en klinisk studie där 29 barn i 2–6 års ålder med allergisk snuva behandlades med en levocetirizindos på 1,25 mg två gånger dagligen i 4 veckor
- en klinisk studie där 114 barn i åldern 1–5 år med allergisk snuva eller kronisk idiopatisk urtikaria behandlades med en levocetirizindos på 1,25 mg två gånger dagligen i 2 veckor
- en klinisk studie där 45 barn i åldern 6–11 månader med allergisk snuva eller kronisk idiopatisk urtikaria behandlades med en levocetirizindos på 1,25 mg en gång dagligen i 2 veckor
- en långtidsstudie (18 månader) där 225 barn i åldern 12–24 månader med atopiskt eksem behandlades med levocetirizin.

Säkerhetsprofilen liknade den som konstaterats i kortvariga studier på barn i åldern 1–5 år.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Den farmakokinetiska profilen för levocetirizin är linjär och oberoende av dos och tid. Individuell variation är liten. Den farmakokinetiska profilen är samma vid administrering av enantiomer ensamt som vid administrering av cetirizin. Omvandling av enantiomerer till en annan form förekommer inte under absorption eller eliminering.

Absorption

Oralt administrerat levocetirizin absorberas snabbt och andelen av absorberat läkemedel av dosen är stor. Hos vuxna uppnås den maximala plasmakoncentrationen inom 0,9 timmar efter administrering av dosen. Steady state uppnås inom två dagar. De maximala koncentrationerna är vanligen 270 ng/ml efter en engångsdos och 308 ng/ml efter upprepade doser (5 mg en gång dagligen). Andelen av absorberat läkemedel är oberoende av dosen och föda inverkar inte på den. Den maximala koncentrationen är dock mindre och uppnås senare.

Distribution

Det finns inga data om distributionen i vävnader hos människa, eller om levocetirizin passerar blod-hjärnbarriären. Läkemedelskoncentrationerna i vävnaderna hos råtta och hund är störst i levern och njurarna och minst i centrala nervsystemet. Hos människa är levocetirizin till 90 % bundet till plasmaproteiner. Distributionen av levocetirizin är begränsad, distributionsvolymen är 0,4 l/kg.

Metabolism

Hos människa metaboliseras under 14 % av levocetirizindosen och de individuella skillnaderna som beror på genetisk polymorfi eller samtidig användning av enzymhämmare förväntas därför vara obetydliga. Metabola vägar är aromatisk oxidation, N- och O-dealkylering och taurinkonjugering. Dealkylering medieras främst av CYP3A4, medan flera och/eller oidentifierade CYP-isoformer deltar i aromatisk oxidation. Levocetirizin påverkade inte aktiviteten av CYP-isoenzymerna 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 och 3A4 vid koncentrationer som var betydligt större än de som uppnås med oral dos på 5 mg. Interaktioner orsakade av levocetirizin med andra läkemedel eller tvärtom är osannolika, eftersom levocetirizins metabolism är liten och det har ingen hämmande effekt på metabolismen.

Eliminering

Läkemedlets halveringstid i plasma är $7,9 \pm 1,9$ timmar hos vuxna. Hos småbarn är halveringstiden kortare. Genomsnittlig skenbar totalclearance hos vuxna är 0,63 ml/min/kg. Levocetirizin och dess metaboliter utsöndras huvudsakligen (i genomsnitt 85,4 % av dosen) i urin. Enbart 12,9 % av dosen utsöndras i feces. Levocetirizin utsöndras både genom glomerulär filtration och aktiv tubulär utsöndring.

Särskilda patientgrupper

Nedsatt njurfunktion

Skenbar totalclearance av levocetirizin är jämförbar med kreatininclearance. Därför rekommenderas ändring av dosintervallen för levocetirizin om patienten har måttligt eller svårt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2). Om patienten har anurisk terminal njursjukdom är totalclearance cirka 80 % mindre än hos friska individer. Vid vanlig fyra timmars hemodialys elimineras mindre än 10 % av levocetirizin.

Pediatrisk population

I en farmakokinetisk studie gav en oralt administrerad engångsdos på 5 mg levocetirizin hos 14 barn i åldern 6–11 år som vägde 20–40 kg tvåfaldiga C_{max} - och AUC-värden jämfört med friska vuxna i korsstudier. Genomsnittlig C_{max} var 450 ng/ml som uppnåddes i genomsnitt inom 1,2 timmar. Viktnormaliserad totalclearance var 30 % högre och elimineringens halveringstid var 24 % kortare i den pediatrika gruppen jämfört med vuxna. På barn under 6 år har inga egna farmakokinetiska studier utförts. En retrospektiv populationsfarmakokinetisk analys gjordes på 323 patienter (181 barn i åldern 1–5 år, 18 barn i åldern 6–11 år och 124 vuxna i åldern 18–55 år) som fick antingen en engångsdos eller flera doser av 1,25–30 mg levocetirizin. Data från denna analys visar att en dos på 1,25 mg en gång dagligen till barn i åldern 6 månader till 5 år ger samma läkemedelskoncentrationer i plasma som den dagliga dosen på 5 mg hos vuxna.

Äldre

Det finns begränsade farmakokinetiska data från äldre patienter. När 30 mg levocetirizin administrerades oralt till 9 äldre patienter (65–74 år) under 6 dagar konstaterades totalclearance vara cirka 33 % mindre än den hos unga vuxna. Distributionen av racemiskt cetirizin verkar vara beroende av njurfunktionen och inte så mycket av åldern. Denna observation kan också tillämpas på levocetirizin, eftersom både levocetirizin och cetirizin utsöndras främst i urin. Därför ska levocetirizindosen anpassas enligt äldre patienters njurfunktion.

Kön

Utifrån de farmakokinetiska resultaten utvärderades könets inverkan hos 77 patienter (40 män, 37 kvinnor). Hos kvinnor var halveringstiden något kortare ($7,08 \pm 1,72$ timmar) än hos män ($8,62 \pm 1,84$ timmar), men clearance korrigerad för vikt hos kvinnor ($0,67 \pm 0,16$ ml/min/kg) verkar dock vara jämförbar med män ($0,59 \pm 0,12$ ml/min/kg). Samma dagliga dos och dosintervall användes både för män och kvinnor med normal njurfunktion.

Etnicitet

Inverkan av etnicitet på levocetirizin har inte studerats. Eftersom levocetirizin främst utsöndras via njurarna och det inte finns signifikanta skillnader i kreatininclearance avseende etnicitet, förväntas de farmakokinetiska egenskaperna hos levocetirizin inte skilja sig mellan olika etniciteter. Inga skillnader avseende etnicitet har konstaterats i kinetiken för racemiskt cetirizin.

Nedsatt leverfunktion

Levocetirizins farmakokinetik hos patienter med nedsatt leverfunktion har inte studerats. Till patienter med kronisk leversvikt (hepatocellulär, kolestatisk och biliär cirros) gavs 10 eller 20 mg racemisk blandning av cetirizin som engångsdos, och det konstaterades att halveringstiden var 50 % längre och clearance 40 % långsammare jämfört med friska individer.

Farmakokinetiska/farmakodynamiska förhållanden

Effekten på hudreaktioner som framkallats av histamin korrelerar inte med läkemedelskoncentrationen i plasma.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet, reproduktionseffekter och effekter på utveckling visade inte några särskilda risker för människa.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumacetattrihydrat (för pH-justering)

Ättiksyra, koncentrerad (för pH-justering)

Metylparahydroxibensoat (E218)

Propylparahydroxibensoat (E216)

Glycerol 85 %

Maltitol, flytande (E965)

Sackarinnatrium

Tutti frutti-arom innehåller:

 triacetin (E1518)

 bensaldehyd

apelsinolja
vanillin
etylbutyrat
koncentrerad apelsinolja
isoamylacetat
allylhexanoat
gamma-undecalakton
citraal
geraniol
citronella
alfatokoferol (E307)

Renat vatten

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

Efter första öppnande: 3 månader.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Bärnstensfärgad glasflaska (typ III) med vit barnskyddande polypropenförslutning. Pappförpackningen innehåller också en 10 ml doseringsspruta (polyeten, polystyren) med 0,25 ml graderingar.

Förpackningsstorlekar: 75 ml, 150 ml och 200 ml.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

UCB Pharma Oy Finland
Bertel Jungs plats 5
02600 Esbo

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

21793

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 31 augusti 2006

Datum för den senaste förnyelsen: 6 oktober 2014

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

14.7.2022