

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Nocedan 5 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 64,0 mg laktoosimonohydraattia

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti.

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

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus:

Aikuiset ja yli 12-vuotiaat nuoret:

Suosittelun vuorokausiannos on 5 mg (1 kalvopäällysteinen tabletti).

Iäkkäät:

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

Munuaisten vajaatoiminta:

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

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

Annoksen muuttaminen munuaisten vajaatoiminnassa:

Ryhmä	Kreatiniinipuhdistuma (ml/min)	Annostus ja annostiheys
Normaali	≥ 80	1 tabletti kerran vuorokaudessa
Lievä	50–79	1 tabletti kerran vuorokaudessa
Keskivaikea	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:

Suositteltu 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:

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

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

4.3 Vasta-aiheet

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

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

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

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

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

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

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

Pediatriset potilaat

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

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

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

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

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

Imetys

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

Hedelmällisyys

Kliinisiä tietoja levosetiritsiinistä ei ole saatavana.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

Kliiniset tutkimukset

Aikuiset ja yli 12-vuotiaat nuoret

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

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

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

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

Sedaatioon liittyvät haittavaikutukset kuten uneliaisuus, väsymys ja voimattomuus olivat yhteenlaskettuina yleisempiä (8,1 %) 5 mg:n levosetiritsiiniryhmässä kuin lumelääkeryhmässä

(3,1 %).

Pediatriset potilaat

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

Elinjärjestelmä ja haittavaikutus	Lumelääke (n=83)	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 %)

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

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

Markkinoille tulon jälkeen havaitut haittavaikutukset

Alla luetellut valmisteen markkinoille tulon jälkeen havaitut haittavaikutukset on luokiteltu elinjärjestelmän ja yleisyyden mukaan. Esiintymistiheydet ovat hyvin yleiset ($\geq 1/10$), yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinaiset ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinaiset ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinaiset ($< 1/10\,000$); tuntematon (saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

	Hyvin yleiset ($\geq 1/10$)	Yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Melko harvinaiset ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$)	Harvinaiset ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$)	Tuntematon
Immuunijärjestelmä					yliherkkyys, mukaan lukien anafylaksia
Aineenvaihdunta ja ravitsemus					lisääntynyt ruokahalu
Psyykkiset häiriöt					aggressio, kiihtyneisyys, aistiharhat, masennus, unettomuus, itsemurha-ajatukset, painajaiset

Hermosto					kouristukset, tuntoharhat, heitehuimaus, pyörtyminen, vapina, makuhäiriöt
Kuulo ja tasapaino- elin					huimaus
Silmät					näköhäiriöt, näön hämärty- minen, okulogyraatio
Sydän					sydämentykytys, sydämen tiheälyöntisyys
Hengitys- elimistö, rintakehä ja välikarsina					hengenahdistus
Ruoan- sulatus- elimistö					pahoinvointi, oksentelu, ripuli
Maksa ja sappi					maksatulehdus
Munuaiset ja virtsatiet					kipu virtsatesa tai virtsaamis- vaikeudet, virtsaumpi
Iho ja ihonalai- nen kudos					angioneuroot- tinen edeema, toistopunoit- tuma (erythema fixum), kutina, ihottuma, urtikaria
Luusto, lihakset ja sidekudos					lihaskipu, nivelkipu
Yleisoireet ja antopai- kassa todettavat haitat					turvotus
Tutkimuk- set					painon nousu, poikkeavat maksan toimin- takokeiden arvot

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Levosetiriitsiinihoidon lopettamisen jälkeen on ilmoitettu kutinaa.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyötyhaittasapainon 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
FI-00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Oireet

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

Yliannostuksen hoito

Levosetiritsiinille ei ole spesifistä antidoottia.

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Vaikutusmekanismi

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

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

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

Farmakodynaamiset vaikutukset

Levosetiritsiinin farmakodynaamista aktiivisuutta on tutkittu satunnaistetuissa, kontrolloiduissa tutkimuksissa:

Tutkimuksessa, jossa verrattiin levosetiritsiinin (5 mg), desloratadiinin (5 mg) ja lumelääkkeen vaikutusta histamiinilla 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 allergeenialtistuskammiota jäljittelevää koejärjestelyä, on havaittu levosetiritsiinin (5 mg) vaikutuksen siitepölyn aiheuttamien oireiden hoidossa alkavan tunnin kuluttua lääkkeen otosta.

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

Kliininen teho ja turvallisuus

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

Levosetiritsiiniä (5 mg) tutkittiin 551 aikuispotilaan hoitotutkimuksessa (potilaista 276 sai levosetiritsiiniä) jatkuvan allergisen nuhan hoidossa (oireita vähintään 4 päivänä viikossa ja vähintään 4 peräkkäisen viikon ajan). Potilaat olivat herkistyneet pölypunkille ja heinän siitepölylle. Tulokset osoittivat, että lääke oli kliinisesti ja tilastollisesti merkitsevästi 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. Levosetiritsiinin turvallisuutta alle 6-vuotiailla lapsilla on selvitetty useissa lyhytaikaisissa tutkimuksissa ja pitkäaikaistutkimuksissa:

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

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

5.2 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:

Levosetiritsiini imeytyy suun kautta otettuna nopeasti ja imeytyvän lääkeaineen osuus annoksesta on suuri. Aikuisilla huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 0,9 tunnin kuluttua annoksen ottamisesta. Vakaa tila saavutetaan kahdessa päivässä. Huippupitoisuudet ovat tyypillisesti 270 ng/ml kerta-annoksen ja 308 ng/ml toistuvien annosten (5 mg kerran päivässä) jälkeen. Imeytyvän lääkeaineen osuus on annoksesta riippumaton eikä ruoka vaikuta siihen, huippupitoisuus on kuitenkin pienempi ja saavutetaan myöhemmin.

Jakautuminen:

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

Metabolia:

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

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

Eliminaatio:

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

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

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

Pediatriset potilaat

Farmakokineettisessä tutkimuksessa, jossa annettiin 5 mg levosetiritsiiniä suun kautta kerta-annoksena 14:lle 6-11 -vuotiaalle lapselle, joiden paino vaihteli 20 kg ja 40 kg välillä, lapsilla todettiin noin kaksinkertaiset C_{max} - ja AUC-arvot verrokkitutkimuksen terveisiin aikuisiin verrattuna. Keskimääräinen C_{max} oli 450 ng/ml,

joka saavutettiin keskimäärin 1,2 tunnissa. Painon suhteen normalisoitu kokonaispuhdistuma oli lapsilla 30 % suurempi ja eliminaation puoliintumisaika 24 % lyhyempi aikuisiin verrattuna. Farmakokineettisiä tutkimuksia ei ole tehty alle 6-vuotiaille lapsille. Retrospektiivinen populaatiofarmakokineettinen analyysi suoritettiin 323 koehenkilöllä (181:llä 1-5 -vuotiaalla lapsella, 18:lla 6-11 -vuotiaalla lapsella ja 124:llä 18-55 -vuotiaalla aikuisella), jotka saivat yhden tai useampia annoksia levosetiritsiiniä, annoksen vaihdellessa 1,25 mg:n ja 30 mg:n välillä. Tästä analyysistä saadut tiedot osoittivat, että lapsilla joiden ikä on 6 kuukaudesta 5 vuoteen, 1,25 mg:n päivittäisen levosetiritsiinin kerta-annoksen jälkeinen pitoisuus plasmassa on samansuuruinen kuin aikuisilla, jotka saavat 5 mg kerran päivässä.

Iäkkäät

Iäkkäistä potilaista on vain vähän farmakokineettistä tietoa. Kun levosetiritsiiniä annettiin 30 mg suun kautta kerran päivässä toistuvaisannoksina 6 päivän ajan 9 iäkkäälle (65-74 -vuotiaalle) koehenkilölle, kokonaispuhdistuma oli noin 33 % pienempi kuin nuorilla aikuisilla. Raseemisen setiritsiinin farmakokinetiikan on osoitettu olevan riippuvainen enemmänkin munuaisten toiminnasta kuin iästä. Tätä tutkimustulosta voidaan soveltaa myös levosetiritsiiniin, koska sekä levosetiritsiini että setiritsiini erittyvät pääasiassa virtsaan. Tämän vuoksi ikääntyneiden potilaiden levosetiritsiiniannos pitää sovittaa munuaistoiminnan mukaan.

Sukupuoli

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

Rotu

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

Maksan vajaatoimintaa sairastavat

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

Farmakokineettinen/farmakodynaaminen suhde:

Vaikutus histamiiniin aiheuttamiin ihoreaktioihin ei korreloi lääkeaineen pitoisuuteen plasmassa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tablettiäydin:

laktoosimonohydraatti
mikrokiteinen selluloosa

magnesiumstearaatti (E572)

Päällyste:

hypromelloosi (E 464)

titaanidioksidi (E 171)

makrogoli 400 (PEG)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

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

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

Yksittäispaketut tabletit, joissa 30X1 tablettia

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Avansor Pharma Oy

Tekniikantie 14

02150 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO

25326

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

12.06.2009 / 03.03.2014

TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

4.5.2021

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Nocedan 5 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCK KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 5 mg levocetirizindihydroklorid (motsvarande 4.2 mg levocetirizin).

Hjälpämnen med känd effekt:

64,0 mg laktosmonohydrat per tablett

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerade tabletter.

Vita till benvita, ovala, bikonvexa, filmdragerade tabletter märkta med "L9CZ" på ena sidan och med "5" på den andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Nocedan 5 mg filmdragerade tabletter är avsedda för behandling av symtom vid allergisk rinit (inklusive perenn allergisk rinit) och urtikaria hos vuxna och minst 6 år gamla barn.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering:

Vuxna och ungdomar äldre än 12 år:

Den rekommenderade dagliga dosen är 5 mg (1 filmdragerad tablett).

Äldre:

Justering av dosen rekommenderas till äldre patienter med måttligt till allvarligt nedsatt njurfunktion (se Patienter med nedsatt njurfunktion).

Nedsatt njurfunktion:

Doseringsintervallen ska justeras individuellt med hänsyn till njurfunktion. Justera dosen i enlighet med tabellen nedan. För att använda doseringstabellen behövs en beräkning av patientens kreatininclearance (CL_{cr}) i ml/min. CL_{cr} (ml/min) kan beräknas från serumkreatinin (mg/dl) med hjälp av följande formel:

$$\frac{[140 - \text{ålder (år)}] \times \text{vikt (kg)}}{72 \times \text{serumkreatinin (mg/dl)}} \quad (\times 0,85 \text{ för kvinnor})$$

Dosjustering för patienter med nedsatt njurfunktion:

Grupp	Kreatininclearance (ml/min)	Dos och frekvens
Normal	≥ 80	1 tablett dagligen
Lätt	50-79	1 tablett dagligen
Måttligt	30-49	1 tablett varannan dag
Allvarligt	< 30	1 tablett var tredje dag
Njursjukdom i slutstadiet – Patienter som genomgår dialys	< 10	Kontraindicerat

För barn med nedsatt njurfunktion justeras dosen individuellt med hänsyn till patientens renala clearance och kroppsvikt. Inga doseringsanvisningar finns tillgängliga för barn med njurinsufficiens.

Nedsatt leverfunktion:

Dosjustering behövs inte för patienter med enbart nedsatt leverfunktion. Patienter med nedsättning av både lever- och njurfunktion rekommenderas dosjustering (se ovan; Nedsatt njurfunktion).

Pediatrika population

Barn 6-12 år:

Den rekommenderade dagliga dosen är 5 mg (1 filmdragerad tablett).

För barn i åldern 2-6 år kan ingen dosrekommendation ges för tablettformuleringen. För dessa patienter rekommenderas läkemedelsformer anpassade för barn.

Administreringssätt

Den filmdragerade tabletten sväljs hel med vätska och kan intas oberoende av måltider. Hela den dagliga dosen bör intas vid ett tillfälle.

Behandlingstid:

Vid allergisk rinit (symtom under 4 dagar i veckan och symtomens varaktighet under 4 veckor) behandlas symtomenligt och i enlighet med erfarenhet från tidigare behandling; behandlingen kan avbrytas när symtomen har försvunnit och påbörjas på nytt då symtomen återkommer. Vid persisterande allergisk rinit (symtom mer än 4 dagar i veckan och symtomens varaktighet mer än 4 veckor om året) kan behandlingen fortgå kontinuerligt så länge exponeringen för allergener pågår

Klinisk erfarenhet med levocetirizin finns för närvarande för en 6 månader lång behandlingsperiod. För kronisk urtikaria och kronisk allergisk rinit finns det upp till ett års klinisk erfarenhet med racematet.

4.3 Kontraindikationer

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

Patienter med allvarligt nedsatt njurfunktion med en kreatininclearance på mindre än 10 ml/min.

4.4 Varningar och försiktighet

Försiktighet rekommenderas vid intag av alkohol (se avsnitt 4.5).

Försiktighet bör iakttas hos patienter med predisponerande faktorer för urinretention (såsom ryggmärgsskada, prostatahyperplasi) eftersom levocetirizin kan öka risken för urinretention.

Försiktighet rekommenderas hos patienter med epilepsi och risk för konvulsioner eftersom levocetirizin kan förvärra krampanfallen

Resultatet för allergitest på hud kan påverkas av antihistaminer och ett behandlingsuppehåll på 3 dagar krävs innan testet utförs (washout period).

Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte ta detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist, glukos-galaktosmalabsorption.

Pruritus kan uppstå när cetirizinbehandling avslutas, även om dessa symtom inte var närvarande före behandlingsstart. Symtomen kan försvinna av sig självt. I vissa fall kan symtomen vara intensiva och kräva att behandlingen återstartas. Symtomen bör försvinna när behandlingen återstartas.

Pediatrika population

Tablettformuleringen rekommenderas inte till barn under 6 år eftersom denna formulering inte är anpassad för nödvändig dosjustering. En barnanpassad formulering av levocetirizin rekommenderas.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Det har inte utförts några interaktionsstudier med levocetirizin (detta inkluderar att inga studier gjorts med CYP3A4-inducerare); studier med racematet cetirizin har visat att det inte förekommer några kliniskt relevanta oönskade interaktioner (med antipyrin, azitromycin, cimetidin, diazepam, erytromycin, glipizid, ketokonazol och pseudoefedrin). En liten minskning av utsöndringen av cetirizin (16 %) observerades i en flerdosstudie med teofyllin (400 mg en gång dagligen), medan elimineringen av teofyllin inte ändrades vid samtidig administrering av cetirizin.

I en multidosstudie med ritonavir (600 mg två gånger dagligen) och cetirizin (10 mg dagligen) ökade exponeringen för cetirizin med ca. 40% samtidigt som utsöndringen av ritonavir förändrades något (-11%) vid samtidig administrering av cetirizin.

Graden av absorption av levocetirizin minskas inte av mat, även om absorptionshastigheten minskas.

Hos känsliga personer kan ett samtidigt alkoholintag med cetirizin eller levocetirizin eller andra CNS-dämpande medel ytterligare försämra uppmärksamheten och prestationsförmågan.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

För levocetirizin finns inga eller en begränsad mängd data (från färre än 300 graviditeter) från gravida kvinnor. Däremot finns det mycket data (från mer än 1000 graviditeter) från användning av cetirizin, racematet av levocetirizin, som inte talar för uppkomsten av missbildningar eller toxicitet mot fostret/nyfödda. Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta skadliga effekter på graviditet, utveckling hos embryo/foster, födsel eller postnatal utveckling (se 5.3). Förskrivning till gravida kvinnor kan övervägas vid behov.

Amning

Cetirizin, racematet till levocetirizin, passerar över i bröstmjolk hos människa. Det är därför sannolikt att också levocetirizin passerar över i bröstmjolk hos människa. Hos ammande barn kan biverkningar orsakade av levocetirizin förekomma. Därför bör försiktighet iakttas vid förskrivning till ammande kvinnor.

Fertilitet

Kliniska uppgifter med levocetirizin finns inte tillgängliga.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Jämförande kliniska studier har inte påvisat att levocetirizin vid den rekommenderade dosen nedsätter uppmärksamheten, reaktionsförmågan eller förmågan att framföra fordon. Vissa patienter kan dock uppleva somnolens, trötthet och asteni under behandling med levocetirizin. Patienter som tänker köra bil, utöva riskfyllda aktiviteter eller hantera maskiner bör därför ta hänsyn till sin egen respons på läkemedlet.

4.8 Biverkningar

Kliniska studier

Vuxna och ungdomar över 12 år

I kliniska försök med kvinnor och män i åldern 12 till 71 år hade 15,1 % av patienterna som fick 5 mg levocetirizin minst en biverkan, jämfört med 11,3 % i placebo-gruppen. 91,6 % av dessa biverkningar var milda till måttliga.

I kliniska studier var andelen som lämnade studien (drop-outs) på grund av biverkningar 1,0 % (9/935) med levocetirizin 5 mg och 1,8 % (14/771) med placebo.

Kliniska studier med levocetirizin omfattade 935 personer som fick läkemedlet i den rekommenderade dosen 5 mg dagligen. Sammantaget under dessa studier rapporterades följande incidens av biverkningar med frekvensen 1 % eller mer (vanliga: >1/100, <1/10) med levocetirizin 5 mg respektive placebo:

Föredragen term (WHOART)	Placebo (n = 771)	Levocetirizin 5 mg (n = 935)
Huvudvärk	25 (3,2 %)	24 (2,6 %)
Somnolens	11 (1,4 %)	49 (5,2 %)
Muntorrhet	12 (1,6 %)	24 (2,6 %)
Trötthet	9 (1,2 %)	23 (2,5 %)

Vidare sågs biverkningar med incidensen mindre vanliga (mindre vanliga: >1/1000, <1/100) såsom asteni och magsmärtor.

Lättare sederande biverkningar såsom somnolens, trötthet och asteni var sammantaget vanligare (8,1 %) med levocetirizin 5 mg än med placebo (3,1 %).

Pediatrik population

I två placebokontrollerade prövningar i vilka 159 barn deltog gavs 1,25 mg levocetirizin en gång dagligen, under två veckor till försökspersoner i åldern 6-11 månader och 1,25 mg levocetirizin två gånger dagligen till försökspersoner i åldern 1-6 år. Följande biverkningar rapporterades hos minst 1% bland dem som fått levocetirizin respektive placebo:

Organsystem och biverkning	Placebo (n=83)	Levocetirizin (n=159)
Matsmältningsorgan		
Diarré	0	3 (1.9%)
Kräkningar	1 (1.2%)	1 (0.6%)
Förstoppning	0	2 (1.3%)
Nervsystemet		
Somnolens	2 (2.4%)	3 (1.9%)
Psykiska störningar		
Sömnstörningar	0	2 (1.3%)

I en dubbelblind placebokontrollerad undersökning fick 243 barn i åldern 6-12 år 5 mg levocetirizin per dag under en period som varierade från under en vecka till 13 veckor. Följande biverkningar rapporterades hos minst 1% bland dem som fått levocetirizin respektive placebo:

Biverkan	Placebo (n=240)	Levocetirizin 5mg (n=243)
Huvudvärk	5 (2.1 %)	2 (0.8 %)
Somnolens	1 (0.4 %)	7 (2.9 %)

Biverkningar rapporterade efter marknadsintroduktion

Nedannämnda biverkningar rapporterade efter marknadsintroduktion är klassificerade enligt organsystem och frekvens. Frekvenser för biverkningar definieras enligt 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).

	Mycket vanliga ($\geq 1/10$)	Vanliga ($\geq 1/100, < 1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$)	Sällsynta ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$)	Ingen känd frekvens
Immunsystemet					överkänslighet, inklusive anafylaxi
Metabolism och nutrition					ökad aptit
Psykiska störningar					aggression, agitation, hallucinationer, depression, sömnlöshet, självmordstankar, mardrömmar
Centrala och perifera nervsystemet					kramper, parestesier, svindel synkopé, tremor dysgeusi
Öron och balansorgan					svindel
Ögon					synstörningar, dimsyn, oculogyr kris
Hjärtat					palpitationer, takykardi
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum					andfåddhet
Magtarmkanalen					illamående, kräkningar diarré
Lever och gallvägar					leverinflammation
Njurar och urinvägar					dysuri, enures, urinretention
Hud och subkutan vävnad					angioneurotiskt ödem, klåda, erythema fixum, utslag, urtikaria
Muskuloskeletal systemet och bindväv					muskelsmärta, ledsmärta

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället					ödem
Undersökningar					viktökning, avvikande resultat i leverfunktionstester

Beskrivning av valda biverkningar

Efter utsättning av levocetirizin har klåda rapporterats.

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

Symptom på överdosering kan omfatta dåsigheit hos vuxna och hos barn initialt agitation och rastlöshet följt av dåsigheit.

Hantering av överdosering

Det finns inget känt specifikt motgift mot levocetirizin.

Vid överdos rekommenderas symptomatisk och understödande behandling. Ventrikeltömning bör övervägas om intaget skett nyligen. Levocetirizin elimineras inte effektivt vid hemodialys.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Verkningsmekanism

Levocetirizin, (R)-enantiomeren av cetirizin, är en potent och selektiv antagonist till perifera H₁-receptorer.

Bindningsstudier visade att levocetirizin har hög affinitet för humana H₁-receptorer (K_i = 3,2 nmol/l).

Levocetirizin har en affinitet som är 2 gånger högre än den för cetirizin (K_i = 6,3 nmol/l). Levocetirizin dissocierar från H₁-receptorer med en halveringstid på 115 ± 38 min.

Efter en enkeldos binds levocetirizin till 90 procent till receptorer efter 4 timmar och till 57 procent efter 24 timmar.

Farmakodynamiska studier utförda hos friska frivilliga har visat att (en halv dos) levocetirizin motsvarar effekten av cetirizin vid behandling av symtom från hud och näsa.

Farmakodynamisk effekt

Den farmakodynamiska aktiviteten hos levocetirizin har undersökts i randomiserade, kontrollerade undersökningar:

I en studie där man jämförde effekten av levocetirizin (5 mg), desloratadin (5 mg) och placebo på histamininducerad kvaddelbildning och hudrodnad minskade levocetirizin kvaddelbildning och hudrodnad

signifikant i förhållande till desloratadin och placebo under 24 timmar ($p < 0,001$). Effekten var störst under de första 12 timmarna.

I en placebokontrollerad studie där man använde ett försöksarrangemang som simulerade en allergenexponeringskammare kunde man iaktta att effekten av levocetirizin (5 mg) på polleninducerade symtom börjar inom en timme efter intag av medicinen.

In vitro-studier (Boydenkammars- och cellagertekniker) visar att levocetirizin inhiberar eotaxininducerad transendoteliell migration av eosinofiler genom både hud- och lungceller. En farmakodynamisk experimentell studie *in vivo* (hudkammarteknik) visade på tre huvudsakliga inhibitoriska effekter av levocetirizin 5 mg jämfört med placebo under de första 6 timmarna av en polleninducerad reaktion hos 14 vuxna patienter: inhibering av frisläppning av VCAM-1, modulering av vaskulär permeabilitet samt minskad rekrytering av eosinofiler.

Klinisk effekt och säkerhet

Effekten och säkerheten hos levocetirizin har visats i flera dubbelblinda, placebokontrollerade, kliniska studier utförda på vuxna patienter som lider av säsongsbunden allergisk rinit och perenn allergisk rinit. I vissa studier har levocetirizin visats lindra signifikant symtomen vid allergisk rinit, inklusive nästäppa.

En 6 månaders klinisk studie på 551 vuxna patienter (inklusive 276 levocetirizinbehandlade patienter) som led av persisterande allergisk rinit (symtom närvarande 4 dagar i veckan minst 4 veckor i följd) och som var sensibiliserade mot kvalster och gräspollen visade att levocetirizin 5 mg var kliniskt och statistiskt signifikant mer verksamt än placebo i förbättring av den totala symtompöängen (total symptom score) för allergisk rinit under hela tiden studien varade, utan någon taktyfylaxi. Under hela studien förbättrade levocetirizin signifikant patienternas livskvalitet.

I en placebokontrollerad studie med 166 patienter som led av kronisk idiopatisk urtikaria fick 85 patienter placebo och 81 patienter fick 5 mg levocetirizin en gång per dag under 6 veckor. Levocetirizin minskade märkbart svårighetsgraden av klåda under den första veckan och under hela behandlingsperioden jämfört med placebo. Levocetirizin ökade också märkbart den hälsorelaterade livskvaliteten mätt med Dermatology Life Quality Index.

5 mg levocetirizin ger ett liknande inhiberingsmönster som 10 mg cetirizin vid histaminutlöst hudrodnad med kvaddelbildning. Liksom för cetirizin var effekten på histamin-inducerad hudreaktion inte i fas med plasmakoncentrationen.

Kronisk idiopatisk urtikaria användes som modell för urtikarior. Eftersom frigivning av histamin är en kausal faktor vid sjukdomar med urtikaria antas det att levocetirizin utövar en effektiv symtomlindring även vid andra urtikarior utöver kronisk idiopatisk urtikaria.

EKG visade inga relevanta effekter av levocetirizin på QT-intervallet.

Pediatrika patienter

Effekt och säkerhet av levocetirizin tabletter vid behandling av barn har undersökts i samband med två placebokontrollerade kliniska studier. I undersökningen deltog patienter i åldern 6-12 år med säsongsbunden eller persisterande allergisk rinit. I båda lindrade levocetirizin märkbart symtomen och förbättrade den hälsorelaterade livskvaliteten.

Säkerheten av levocetirizin hos barn under 6 år har undersökts i flera kortvariga undersökningar och i långvariga undersökningar.

- en undersökning där 29 barn i åldern 2-6 år med allergisk rinit gavs 1,25 mg levocetirizin 2 gånger dagligen under 4 veckors tid
- en undersökning där 114 barn i åldern 1-5 år med allergisk rinit eller kronisk idiopatisk urtikaria gavs 1,25 mg levocetirizin 2 gånger dagligen under 2 veckors tid
- en undersökning där 45 barn i åldern 6-11 månader med allergisk rinit eller kronisk idiopatisk urtikaria gavs 1,25 mg levocetirizin en gång om dagen under 2 veckor

- en långtidsundersökning (18 månader) med 225 atopiska barn i åldern 12-24 månader fick levocetirizin

Säkerhetsprofilen var likadan som den man observerat i kortvariga undersökningar med barn i åldern 1-5 år.

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

Levocetirizins farmakokinetik är linjär och tidsberoende med liten variation mellan individer. Den farmakokinetiska profilen är densamma vid administrering av enbart denna enantiomer som vid administrering av cetirizin. Ingen kiral inversion sker under absorption eller eliminering.

Absorption:

Levocetirizin absorberas snabbt och i stor omfattning efter oral administrering. Hos vuxna nås maximal plasmakoncentration 0,9 timmar efter dosering. Steady state nås efter två dagar. Typiska maximala plasmakoncentrationer är 270 ng/ml och 308 ng/ml efter enstaka respektive upprepade orala doser om 5 mg. Graden av absorption är dosoberoende och ändras inte av föda; dock sänks och försenas den maximala plasmakoncentrationen.

Distribution:

Data för vävnadsdistribution finns inte tillgängliga för människa, inte heller angående passagen av levocetirizin genom blodhjärnbarriären. Hos råttor och hund hittas de högsta vävnadsnivåerna i lever och njurar, de lägsta i CNS. Levocetirizin är till 90 % bundet till plasmaproteiner. Distributionen av levocetirizin är restriktiv, då distributionsvolymen är 0,4 l/kg.

Metabolism:

Graden av metabolisering av levocetirizin hos människa är mindre än 14 % av dosen och därför väntas skillnader som orsakas av genetisk polymorfism eller samtidigt intag av enzymhämmare vara försumbara. Metaboliseringsvägarna omfattar bland annat aromatisk oxidering, N- och O-dealkylering och taurinkonjugering. Dealkyleringen sker i första hand via CYP 3A4 medan den aromatiska oxideringen involverar flera och/eller oidentifierade CYP-isoformer. Levocetirizin hade ingen effekt på aktiviteten hos CYP-isoenzymerna 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 och 3A4 vid koncentrationer högt över de maximala koncentrationer som nås efter en oral dos om 5 mg.

På grund av dess ringa metabolism och frånvaron av potential för metabol inhibering är interaktion mellan levocetirizin och andra substanser inte trolig.

Eliminering:

Halveringstiden i plasma hos vuxna är $7,9 \pm 1,9$ timmar. Hos små barn är halveringstiden kortare. Clearance är i genomsnitt 0,63 ml/min/kg. Den huvudsakliga utsöndringsvägen för levocetirizin och dess metaboliter är via urinen, vilken genomsnittligt står för 85,4 % av dosen. Utsöndring via faeces står enbart för 12,9 % av dosen. Levocetirizin utsöndras både genom glomerulär filtrering och aktiv tubulär sekretion.

Speciella patientgrupper

Nedsatt njurfunktion:

Levocetirizins clearance är korrelerad till kreatininclearance. För patienter med måttligt till allvarligt nedsatt njurfunktion rekommenderas därför att levocetirizins doseringsintervaller justeras baserat på kreatininclearance. Hos personer med njursjukdom i slutstadiet med anuri är clearance ca 80 % lägre än hos friska personer. Mängden levocetirizin som försvinner under en normal 4-timmars hemodialys är <10 %.

Pediatriska patienter

Vid farmakokinetiska undersökningar där man gav 5 mg levocetirizin per oralt som en engångsdos till 14 barn i ålder 6-11 år, vars vikt varierade mellan 20 kg till 40 kg, sågs ca dubbelt högre C_{max} - och AUC-värden jämfört med friska fullvuxna i en kontrollstudie. Det genomsnittliga C_{max} -värdet var 450 ng/ml, vilket uppnåddes i genomsnitt inom 1,2 timmar. Viktnormaliserad totalclearance var 30% högre och elimineringens halveringstid var 24% kortare hos barnen i jämförelse med vuxna. Farmakokinetiska undersökningar har inte utförts hos barn under 6 år. En retrospektiv populationsfarmakokinetisk analys genomfördes hos 323

försökspersoner (hos 181 barn i åldern 1-5 år, hos 18 barn i åldern 6-11 år och hos 124 fullvuxna i åldern 18-55 år) som fick en eller flera levocetirizindoser, då dosen varierade mellan 1,25 mg till 30 mg. Denna studie visade att plasmakoncentrationen efter en engångsdos av 1,25 mg levocetirizin hos barn i åldern 6 månader till 5 år var den samma som hos vuxna som fick 5 mg en gång per dag.

Äldre

Det finns endast begränsade farmakokinetiska uppgifter från äldre patienter. Då 30 mg levocetirizin gavs per oralt en gång per dag till 9 äldre patienter (65-74 år) som upprepade doser under 6 dagar var totalclearance ca. 33% lägre än hos yngre patienter. Farmakokinetiken av racemiskt levocetirizin har visats vara mera beroende av njurfunktionen än av åldern. Dessa fynd kan också tillämpas på levocetirizin eftersom både levocetirizin och cetirizin utsöndras i urinen. Därför bör levocetirizindosen hos äldre anpassas till njurfunktionen.

Kön

Könets eventuella inverkan på farmakokinetiken av levocetirizin har undersökts hos 77 patienter (40 män, 37 kvinnor). Halveringstiden var något kortare hos kvinnor ($7,08 \pm 1,72$ timmar) än hos män ($8,62 \pm 1,84$ timmar); clearance i förhållande till kroppsvikt hos kvinnor ($0,67 \pm 0,16$ ml/min/kg) är jämförbar med den hos män ($0,59 \pm 0,12$ ml/min/kg). Samma dagliga dos och samma dosintervall kan tillämpas hos både män och kvinnor ifall deras njurar fungerar normalt.

Ras

Inverkan av ras på farmakokinetiken av levocetirizin har inte undersökts. Eftersom levocetirizin huvudsakligen utsöndras via njurarna och emedan det inte föreligger märkbara skillnader i kreatininclearance mellan olika raser kan man anta att levocetirizin inte är förknippad med farmakokinetiska skillnader mellan olika raser. Inga farmakokinetiska skillnader hos racemiskt levocetirizin har observerats mellan olika raser.

Nedsatt leverfunktion

Farmakokinetiken hos levocetirizin har inte undersökts hos patienter med leverinsufficiens. Patienter med kronisk leversjukdom (hepatocellulär, kolestatisk och biliär kirros) som gavs 10 eller 20 mg racemiskt cetirizin som en enstaka dos hade 50% ökad halveringstid tillsammans med 40% minskning i clearance jämfört med friska försökspersoner.

Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt förhållande

Inverkan på histamininducerade hudreaktioner korrelerar inte med plasmakoncentrationen.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet, och reproduktionseffekter visade inte några särskilda risker för människa.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

laktosmonohydrat
mikrokristallin cellulosa
magnesiumstearat (E572)

Filmdragering:

hypromellos (E464)
titandioxid (E171)
makrogol 400 (PEG)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC/PVDC:Al blister eller OPA/Al/PVC:Al-blister.

Förpackningsstorlekar: 7, 10, 14, 15, 20, 21, 28, 30, 40, 50, 56, 60, 70, 90, 100, 112 eller 120 tabletter.

Endos förpackade tabletter med 30X1 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Avansor Pharma Oy
Teknikvägen 14
02150 Esbo

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

25326

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE / FÖRNYAT GODKÄNNANDE

12.06.2009 / 3.03.2014

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

4.5.2021