

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Levocetirizin STADA 5 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Levosetiritsiinidihydrokloridi.

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

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 64,0 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Kalvopäällysteiset tabletit ovat valkoisia tai luonnonvalkoisia, soikeita, kaksoiskuperia tabletteja, joiden toisella puolella on merkintä 'L9CZ' ja toisella puolella '5'.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Allergisen nuhan (mukaan lukien jatkuvan allergisen nuhan) ja urtikarian oireenmukainen hoito 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 potilaalla 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:

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

Annoksen muuttaminen munuaisten vajaatoiminnassa:

Ryhmä	Kreatiniinipuhdistuma (ml/min)	Annostus ja antotiheys
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 ruumiinpaino. 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” edellä).

Pediatriset potilaat

6-12-vuotiaat lapset:

Suosittelun vuorokausiannos on 5 mg (1 kalvopäällysteinen tabletti).

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

Antotapa

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

Käytön kesto

Ajoittaista allergista nuhaa (oireita alle 4 päivänä viikossa, tai kesto alle 4 viikkoa) hoidetaan oireiden ja aiemman hoitokokemuksen mukaisesti; hoito voidaan lopettaa, kun oireet ovat hävinneet, ja aloittaa uudestaan, kun oireet palaavat. Kliinistä kokemusta on toistaiseksi kuuden kuukauden hoidosta 5 mg:n levosetiritsiiniannoksella kalvopäällysteistä tablettia käyttäen. Kroonisessa urtikariassa ja kroonisessa allergisessa nuhassa rasemaattimuodon käytöstä on kliinistä kokemusta vuoden ajalta.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys levosetiritsiinille, muille piperatsiinijohdoksille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

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

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

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

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi imeytymishäiriö, ei pidä 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 lääkemuoja, jotka on tarkoitettu lapsille.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

Moniannostutkimuksessa, jossa annettiin ritonaviiria (600 mg kahdesti päivässä) ja setiritsiiniä (10 mg päivässä), setiritsiinialtistus suureni noin 40 %, kun taas ritonaviirin poistuminen muuttui hieman (-11 %) samanaikaisen setiritsiiniannon seurauksena.

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

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja (alle 300 raskaudesta) levosetiritsiinin käytöstä raskaana oleville naisille. Sen sijaan setiritsiinin, levosetiritsiinin rasemaatin, käytöstä raskaana oleville naisille on runsaasti tietoa (yli 1 000 raskaudesta), joka ei viittaa epämuodostumia aiheuttavaan eikä sikiöön/vastasyntyneeseen kohdistuvaan toksisuuteen. Eläinkokeissa ei ole todettu suoria tai epäsuoria haitallisia vaikutuksia raskauteen, alkion tai sikiön kehitykseen, synnytykseen 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 levosetiritsiiniä ei ole saatavana.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Kliinisissä vertailututkimuksissa ei ole todettu näyttöä siitä, että levosetiritsiini heikentäisi psyykkistä valppautta, reaktiokykyä tai ajokykyä suositusten mukaisina annoksina. Tästä huolimatta joillakin potilailla voi esiintyä uneliaisuutta, uupumusta ja voimattomuutta levosetiritsiinihoidon aikana. Jos potilaalla on aikomus ajaa, suorittaa mahdollisesti vaarallisia tehtäviä tai käyttää koneita, hänen on otettava huomioon oma vasteensa tälle lääkevalmisteelle.

4.8 Haittavaikutukset

Kliiniset tutkimukset

Aikuiset ja yli 12-vuotiaat nuoret:

Hoitotutkimuksissa, joihin osallistui 12–71-vuotiaita 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 haittavaikutusten vuoksi keskeyttäneitä oli levosetiritsiiniä (5 mg) saavien ryhmässä 1,0 % (9/935) ja lumelääkeryhmässä 1,8 % (14/771).

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

Haittavaikutus (WHOART)	Lumelääke (n = 771)	Levosetiritsiini 5 mg (n = 935)
Päänsärky	25 (3,2 %)	24 (2,6 %)
Uneliaisuus	11 (1,4 %)	49 (5,2 %)
Suun kuivuminen	12 (1,6 %)	24 (2,6 %)
Väsytys	9 (1,2 %)	23 (2,5 %)

Lisäksi ilmaantui muutamia melko harvinaisia haittavaikutuksia (melko harvinaiset: $\geq 1/1000$, $< 1/100$), kuten astenia ja vatsakipu.

Sedaatioon liittyvät haittavaikutukset, kuten uneliaisuus, väsymys ja astenia, olivat yhteenlaskettuna yleisempiä (8,1 %) levosetiritsiinillä (5 mg) kuin lumelääkkeellä (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 saaneilla:

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 saaneilla:

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. Esiintymistiheys on määritelty seuraavasti: 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).

- Immuunijärjestelmä:
tuntematon: yliherkkyys, mukaan lukien anafylaksia
- Aineenvaihdunta ja ravitsemus:
tuntematon: lisääntynyt ruokahalu
- Psyykkiset häiriöt:
tuntematon: aggressio, kiihtyneisyys, aistiharhat, masennus, unettomuus, itsetuhoajatukset, painajainen
- Hermosto:
tuntematon: kouristukset, tuntoharhat, heitehuimaus, pyörtyminen, vapina, makuhäiriöt
- Kuulo ja tasapainoelin:
tuntematon: huimaus
- Silmät:
tuntematon: näköhäiriöt, näön hämärtyminen, okulogyraatio
- Sydän:
tuntematon: sydämentykytys, sydämen tiheälyöntisyys
- Hengityselimistö, rintakehä ja välikarsina:
tuntematon: hengenahdistus
- Ruoansulatuselimistö:
tuntematon: pahoinvointi, oksentelu, ripuli
- Maksa ja sappi:
tuntematon: maksatulehdus
- Munuaiset ja virtsatiet:
tuntematon: kipu virtsatessa tai virtsaamisvaikeudet, virtsaumpi
- Iho ja ihonalainen kudokset:
tuntematon: angioneuroottinen edeema, toistopunoittuma (erythema fixum), kutina, ihottuma, urtikaria
- Luusto, lihakset ja sidekudos:
tuntematon: lihaskipu, nivelkipu
- Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat:
tuntematon: turvotus
- Tutkimukset:
tuntematon: painon nousu, poikkeavat maksan toimintakokeiden arvot

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Levosetiritsiinihoidon lopettamisen jälkeen on ilmoitettu kutinaa.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

a) Oireet

Yliannostuksen oireita voivat olla aikuisilla uneliaisuus ja lapsilla ensin kiihtymys ja levottomuus, minkä jälkeen esiintyy uneliaisuutta.

b) Yliannostuksen hoito

Levosetiritsiinille ei ole spesifistä antidootia.

Yliannostustapauksessa suositellaan oireenmukaista hoitoa tai tukihoitoa. Mahahuuhtelua tulee harkita, jos lääke on otettu äskettäin. Levosetiritsiini ei poistu tehokkaasti hemodialysissä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Vaikutusmekanismi

Levosetiritsiini, setiritsiinin (R)-enantiomeeri, on voimakas 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 lääkkeenotosta.

Levosetiritsiini estää eotaksiinin aiheuttamaa eosinofiilien migraatiota endoteelisolukerroksen läpi sekä iho- että keuhkosoluissa *in vitro* (Boydenin kammio- ja solukerrostekniikka). Farmakodynaamisen *in vivo* - tutkimuksen (ihokammio-tekniikka) 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 lumekontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa kausiluonteisesta tai ympärivuotisesta 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 merkittävästi lumelääkettä tehokkaampi oireiden lievittäjä koko 6 kuukautta kestäneen tutkimuksen ajan, kun arvioitiin kaikkien oireiden ns. oiresummaa. Takyfylyksiaa ei ilmennyt. Levosetiritsiini paransi potilaiden elämänlaatua merkittävästi 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 vuorokaudessa 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 Index:illä arvoituna.

Kroonista idiopaattista urtikariaa tutkittiin urtikarioiden mallina. Koska histamiinin vapautuminen on kausaalinen tekijä taudeissa, joihin liittyy urtikariaa, kroonisen idiopaattisen urtikarian lisäksi levosetiritsiinin odotetaan lievittävän oireita tehokkaasti muissakin urtikarioissa.

Levosetiritsiinillä ei todettu olevan EKG:ssä olennaista vaikutusta QT-aikaan.

Pediatriset potilaat

Levosetiritsiinitablettien 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 ja 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 ja 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 sekä ja ajasta ja annoksesta 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. 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.

Levosetiritsiini sitoutuu ihmisen plasman proteiineihin 90-prosenttisesti. Levosetiritsiinin jakautuminen on rajoittuvaa, jakautumistilavuus on 0,4 l/kg.

Biotransformaatio

Ihmisessä alle 14 % levosetiritsiiniannoksesta metaboloituu, ja geneettisestä polymorfista tai samanaikaisesta entsyymien estäjien käytöstä johtuvien yksilöllisten erojen odotetaan siksi olevan vähäisiä. Metaboliareittejä ovat aromaattinen oksidaatio, N- ja O-dealkylaatio ja tauriininoksjugaatio. 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. Laskennallinen kokonaispuhdistuma on 0,63 ml/min/kg. Levosetiritsiini ja metaboliitit erittyvät pääosin (noin 85,4 % annoksesta) virtsaan. Ulosteeeseen erittyy vain 12,9 % annoksesta. Levosetiritsiini erittyy sekä suodattamalla munuaiskeräsistä että erittymällä aktiivisesti munuaistiehyissä.

Munuaisten vajaatoiminta

Levosetiritsiinin laskennallinen kokonaispuhdistuma on verrannollinen kreatiinipuhdistumaan. Siksi levosetiritsiinin annosvälien muuttaminen kreatiinipuhdistuman perusteella on suositeltavaa, jos potilaalla on keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta. Jos henkilöllä on anurinen myöhäisvaiheen munuaissairaus, kokonaispuhdistuma on noin 80 % pienempi kuin terveen henkilön arvo. Tavanomaisessa neljän tunnin 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 324 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 vaihdella 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 sovitaa 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 puhdistumassa ole merkittäviä rotujen välisiä eroavaisuuksia, levosetiritsiinin farmakokineettisissä ominaisuuksissa ei oleteta olevan rotujen välisiä eroavaisuuksia. Raseemisen setiritsiinin kinetiikassa ei ole havaittu rotujen välisiä eroavaisuuksia.

Maksan vajaatoiminta

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 suureni 50 % ja puhdistuma heikkeni 40 % terveisiin vapaaehtoisin verrattuna.

Farmakokineettinen / farmakodynaaminen suhde

Vaikutus histamiinin aiheuttamiin ihoreaktioihin ei korreloi lääkeaineen pitoisuuteen plasmassa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tablettiydin

Laktoosimonohydraatti

Mikrokiteinen selluloosa

Magnesiumstearaatti (E572)

Kalvopäällyste

Hypromelloosi (E464)

Titaanidioksidi (E171)

Makrogoli 400

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:

Läpipainopakkauksessa on 7, 10, 14, 20, 21, 28, 30, 90 tai 100 tablettia.

Kerta-annosläpipainopakkaus sisältää 30x1 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel, Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

25329

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

2.4.2009/25.5.2015

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

13.8.2018