

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Levocetirizin ratiopharm 5 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 5 mg levosetiritsiinihydrokloridia (joka vastaa 4,2 mg levosetiritsiiniä).

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 63,5 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Valkoiset tai luonnonvalkoiset, kalvopäällysteiset ja soikeat tabletit, joiden toisella puolella on kaiverrus ”LC5”. Tablettien toinen puoli on sileä.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Levocetirizin ratiopharm on tarkoitettu allergisen nuhan (myös jatkuvan allergisen nuhan) ja urtikarian oireiden hoitoon aikuisilla ja vähintään 6-vuotta täyttäneillä lapsilla.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset, ja yli 12-vuotiaat nuoret:

Suosittelun vuorokausiannos on 5 mg (1 kalvopäällysteinen tabletti).

Ikäkkäät

Annoksen muuttamista suositellaan ikäkkäillä potilailla, joilla on keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. Munuaisten vajaatoiminta).

Munuaisten vajaatoiminta

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

$$CL_{cr} = \frac{[140 - \text{ikä (vuosina)}] \times \text{paino (kg)}}{72 \times \text{seerumin kreatiini (mg/dl)}} \quad (\times 0.85 \text{ jos kyseessä on nainen})$$

Annoksen muuttaminen munuaisten vajaatoiminnassa:

| <i>Ryhmä</i> | <i>Kreatiniinipuhdistuma (ml/min)</i> | <i>Annostus ja annostiheys</i> |
|--|---------------------------------------|--------------------------------|
| normaali munuaisten toiminta | ≥ 80 | 1 tabletti kerran päivässä |
| lievä munuaisten vajaatoiminta | 50–79 | 1 tabletti kerran päivässä |
| keskivaikea munuaisten vajaatoiminta | 30–49 | 1 tabletti joka toinen päivä |
| vaikea munuaisten vajaatoiminta | < 30 | 1 tabletti joka kolmas päivä |
| loppuvaiheen munuaissairaus – dialyysipotilaat | < 10– | ei saa käyttää |

Pediatrisille potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta, on annosta säädettävä yksilöllisesti potilaan munuaispuhdistuman ja ruumiinpainon mukaan. Munuaisten vajaatoiminnasta kärsivien lasten hoidosta ei ole olemassa spesifistä dataa.

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 Suositeltu vuorokausiannos on 5 mg (1 kalvopäällysteinen tabletti).

2–6-vuotiaille lapsille ei voida antaa sopivaa annostussuositusta tabletilääkemuodosta. Heille suositellaan käytettäväksi nimenomaan lapsille tarkoitettuja levosetiritsiinilääkemuotoja.

Antotapa

Kalvopäällysteiset tabletit on otettava suun kautta, ja ne on nieltävä kokonaisina nesteen kera. Tabletit voi ottaa sekä ruokailun yhteydessä että ilman ateriaa. Vuorokausiannos suositellaan otettavaksi yhtenä kerta-annoksena.

Käytön kesto

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

Kliinistä kokemusta levosetiritsiinilääkityksestä on ainakin 6 kuukauden hoitajaksoilta. Kroonisessa urtikariassa ja kroonisessa allergisessa nuhassa setiritsiinilääkityksestä on kliinistä kokemusta vuoden ajalta.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, setiritsiinille, hydroksitsiinille, 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

Samanaikaisessa alkoholin käytössä suositellaan varovaisuutta (ks. kohta 4.5).

Potilaiden, joilla on virtsaummele altistavia tekijöitä (esim. selkäydinvaurio, prostatahyperplasia) on noudatettava varovaisuutta, sillä levosetiritsiini voi lisätä virtsaummen riskiä.

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.

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.

Kalvopäällysteiset 5 mg:n levosetiritsiinihydrokloriditabletit sisältävät laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Pediatriset potilaat

Kalvopäällysteisten tablettien käyttöä ei suositella alle 6-vuotiaille lapsille, sillä tableteilla ei voida säätää annosta sopivaksi. Pienille lapsille suositellaan lapsille suunnatun levosetiritsiinilääkemuodon käyttöä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Levosetiritsiinillä ei ole tehty yhteisvaikutustutkimuksia (ei myöskään CYP3A4:ää indusoivien aineiden kanssa). Sen rasemaatilla, setiritsiinillä, tehdyt tutkimukset ovat kuitenkin osoittaneet, ettei kliinisesti oleellisia haitallisia yhteisvaikutuksia ole (fenatsonin, atsitromysiinin, simetidiinin, diatsepaamin, erytromysiinin, glipitsidin, ketokonatsolin ja pseudoefedriinin kanssa). Vähäinen setiritsiinipuhdistuman pieneneminen (16 %) havaittiin moniannostutkimuksessa teofylliinin (400 mg kerran päivässä) kanssa, kun taas samanaikainen setiritsiinin anto ei muuttanut teofylliinin poistumista.

Moniannostutkimuksessa, jossa koehenkilöille annettiin ritonaviiria (600 mg kahdesti päivässä) ja setiritsiiniä (10 mg päivässä), setiritsiini-altistus suureni noin 40 % ja altistus ritonaviirille muuttui hieman (-11 %) samanaikaisen setiritsiinin annon seurauksena.

Ruoan kanssa ottaminen ei vähennä imeytyvän levosetiritsiinin osuutta, joskin imeytymisnopeus hidastuu.

Herkillä potilailla setiritsiinin tai levosetiritsiinin ottaminen alkoholin tai muiden keskushermostoa lamaavien aineiden käytön yhteydessä 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 eikä epäsuoria haitallisia vaikutuksia tiineyteen, 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. Näin ollen myös levosetiritsiini todennäköisesti erittyy ihmisen rintamaitoon. Rintaruokituilla imeväisillä voi ilmetä levosetiritsiiniin liittyviä haittavaikutuksia. Siksi levosetiritsiinin imetyksenaikaiseen käyttöön on suhtauduttava varoen.

Hedelmällisyys

Levosetiritsiiniä koskevaa kliinistä tietoa ei ole.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Kliinisissä vertailututkimuksissa ei ole saatu näyttöä, että levosetiritsiini heikentäisi psyykkistä valppautta, reaktiokykyä tai autolla ajokykyä ja koneidenkäyttökykyä suosituksen mukaisina annoksina. Joillakin potilailla voi kuitenkin esiintyä uneliaisuutta, väsymystä ja voimattomuuden tunnetta levosetiritsiinihoidon aikana. Tämän vuoksi potilaiden, jotka aikovat ajaa, suorittaa mahdollisesti vaarallisia tehtäviä tai käyttää koneita, tulee ottaa huomioon se, miten tämä lääke heihin vaikuttaa.

4.8 Haittavaikutukset

Kliiniset tutkimukset

Aikuiset ja yli 12-vuotiaat nuoret

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

Hoitotutkimuksissa haittatahtumien vuoksi keskeyttäneiden osuus oli levosetiritsiiniä (5 mg) saaneilla 1,0 % (9/935) ja lumelääkettä saaneilla 1,8 % (14/771).

Levosetiritsiinillä tehtyihin kliinisiin hoitotutkimuksiin osallistui 935 potilasta, jotka saivat lääkevalmistetta suosituksenmukaisina 5 mg:n vuorokausiannoksina. Näiden tutkimusten yhdistetyssä aineistossa seuraavia haittavaikutuksia ilmeni vähintään 1 %:lla 5 mg levosetiritsiiniä tai lumelääkettä saaneista potilaista (yleiset haittavaikutukset: $\geq 1/100$, $< 1/10$):

| 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 %) |
| väsymys | 9 (1,2 %) | 23 (2,5 %) |

Lisäksi havaittiin joitakin melko harvinaisia ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) haittavaikutuksia kuten asteniaa ja vatsakipua.

Sedaatioon liittyviä haittavaikutuksia kuten uneliaisuutta, väsymystä ja asteniaa esiintyi yleisemmin (8,1 %) levosetiritsiiniä (5 mg) kuin lumelääkettä (3,1 %) saaneilla.

Pediatriset potilaat

Kahdessa lumelääkekontrolloidussa, pediatrisessa tutkimuksessa 159 lasta, iältään 6-11 kuukautta ja 1 vuodesta alle 6 vuotiaisiin, altistettiin kahden viikon ajan levosetiritsiinille. Käytetyt annokset olivat 1,25 mg kerran päivässä ja 1,25 mg kahdesti päivässä.

Seuraavia haittavaikutuksia raportoitiin esiintymistiheydellä $\geq 1\%$ levosetiritsiini- ja lumelääkeryhmissä.

| Elinjärjestelmäluokka ja haittavaikutus | Lumelääke (n = 83) | Levosetiritsiini (n = 159) |
|--|---------------------------|-----------------------------------|
| Ruoansulatuselimistö | | |
| Ripuli | 0 | 3 (1,9 %) |
| Oksentelu | 1 (1,2 %) | 1 (0,6 %) |
| Ummetus | 0 | 2 (1,3 %) |
| Hermosto | | |
| Uneliaisuus | 2 (2,4 %) | 3 (1,9 %) |
| Psyykkiset häiriöt | | |
| Unihäiriöt | 0 | 2 (1,3 %) |

6–12-vuotiailla lapsilla suoritettiin kaksoissokkoutettu, lumelääkekontrolloitu tutkimus, jossa 243 lasta altistettiin 5 mg levosetiritsiinille päivittäin vaihtelevin ajanjaksoin alkaen alle viikosta aina 13 viikkoon asti. Seuraavia haittavaikutuksia raportoitiin esiintymistiheydellä $\geq 1\%$ levosetiritsiini- ja lumelääkeryhmissä.

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

Markkinoille tulon jälkeen saatu käyttökokemus

Markkinoille tulon jälkeen ilmoitetut haittavaikutukset on esitetty elinjärjestelmäluokituksen ja seuraavan esiintymistiheysluokituksen mukaan:

Esiintymistiheydet ovat hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

| Elinjärjestelmäluokka | Haittavaikutus |
|--------------------------------------|---|
| Immuunijärjestelmä | |
| Yleisyys tuntematon | yliherkkyysoireet, anafylaksia mukaan lukien |
| Aineenvaihdunta ja ravitsemus | |
| Yleisyys tuntematon | lisääntynyt ruokahalu |
| Psyykkiset häiriöt | |
| Yleisyys tuntematon | aggressiivisuus, agitaatio, aistiharhat, masennus, unettomuus, itsemurha-ajatukset, painajaisunet |
| Hermosto | |
| Yleisyys tuntematon | kouristukset, parestesiat, heitehuimaus, pyörtyminen, vapina, dysgeusia |
| Kuulo ja tasapainoelin | |

| | |
|--|---|
| Yleisyys tuntematon | kiertohuimaus (<i>vertigo</i>) |
| Silmät | |
| Yleisyys tuntematon | näköhäiriöt, näön sumeneminen, okulogyraatio |
| Sydän | |
| Yleisyys tuntematon | sydämentykytys, takykardia |
| Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina | |
| Yleisyys tuntematon | hengenahdistus |
| Ruoansulatuselimistö | |
| Yleisyys tuntematon | pahoinvointi, oksentelu, ripuli |
| Maksa ja sappi | |
| Yleisyys tuntematon | maksatulehdus |
| Munuaiset ja virtsatiet | |
| Yleisyys tuntematon | dysuria, virtsaumpi |
| Iho ja ihonalainen kudος | |
| Yleisyys tuntematon | angioneuroottinen turvotus, toistopunoittuma (<i>erythema fixum</i>), kutina, ihottuma, urtikaria |
| Luusto, lihakset ja sidekudos | |
| Yleisyys tuntematon | lihaskivut, nivelkivut |
| Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat | |
| Yleisyys tuntematon | turvotus |
| Tutkimukset | |
| Yleisyys tuntematon | painonnousu, poikkeavat maksan toimintakokeiden arvot |

Tiettyjen haittavaikutusten tarkemmat kuvaukset

Levosetiritsiinihoidon lopettamisen jälkeen on ilmoitettu kutinaa.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oireet

Aikuisilla yliannostuksen oireina voi ilmetä mm. uneliaisuutta. Lapsilla voi alkuun ilmetä kiihtymystä ja levottomuutta, jota seuraa uneliaisuus.

Yliannostuksen hoito

Levosetiritsiinille ei tunneta spesifistä antidoottia.

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Vaikutusmekanismi

Levosetiritsiini, setiritsiinin (R)-enantiomeeri, on 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 kaksi kertaa niin suuri kuin setiritsiinin (K_i = 6,3 nmol/l). Levosetiritsiinin H₁-reseptoreista irtoamisen puoliintumisaika on 115 ± 38 min.

Kerta-annoksen jälkeen levosetiritsiini sitoutuu reseptoreihin 90-prosenttisesti 4 tunnin ja 57-prosenttisesti 24 tunnin kuluttua.

Terveillä vapaaehtoisilla tehdyt farmakodynamiikkaa koskeneet tutkimukset ovat osoittaneet, että levosetiritsiinin puolikkaan annoksen vaikutus vastaa setiritsiinin kokonaisen annoksen vaikutusta sekä iholla että nenässä.

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.

Allergeenikammiotekniikalla suoritetuissa, lumelääkekontrolloiduissa tutkimuksissa todettiin 5 mg:n levosetiritsiiniannoksen estovaikutuksen siitepölyn aiheuttamiin reaktioihin alkavan tunnin kuluttua lääkkeen otosta.

In vitro -tutkimuksissa (Boydenin kammio- ja solukerrosmenetelmät) on todettu, että levosetiritsiini estää eotaksiinin aiheuttamaa eosinofiilien migraatiota endoteelisolukerroksen läpi sekä iho- että keuhkosoluissa. Farmakodynamiikan kokeellisessa *in vivo* -tutkimuksessa (ihokammion menetelmä), levosetiritsiinin (5 mg) kolme tärkeintä estovaikutusta siitepölyn aiheuttamassa reaktiossa ensimmäisten kuuden tunnin aikana olivat: VCAM-1:n vapautumisen esto, verisuonten läpäisevyyden muuttuminen sekä eosinofiilien kerääntymisen väheneminen (14 aikuispotilasta, vertailu lumelääkkeeseen).

Kliininen teho ja turvallisuus

Levosetiritsiinin teho ja turvallisuus on osoitettu useissa kaksoissokkoutetuissa, lumekontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa aikuispotilailla, joilla oli kausiluonteista, ympärivuotista tai jatkuvaa allergista nuhaa. Levosetiritsiinin on osoitettu lievittävän merkittävästi allergisen nuhan oireita, mukaan lukien nenän tukkoisuutta eräissä tutkimuksissa.

Kuusi kuukautta kestäneessä kliinisessä tutkimuksessa tutkittiin 551 aikuista potilasta (näistä 276 sai levosetiritsiiniä), joilla oli jatkuvaa allergista nuhaa (oireita vähintään neljänä päivänä viikossa ja vähintään neljän peräkkäisen viikon ajan) ja jotka olivat herkistyneet pölypunkille ja heinän siitepölylle. Tulokset osoittivat, että levosetiritsiini (5 mg) oli kokonaisuorepisteillä mitattuna kliinisesti ja tilastollisesti merkittävästi lumelääkettä tehokkaampi allergisen nuhan lievittäjä koko tutkimuksen ajan, eikä takyfylyksia ilmennyt. Levosetiritsiini paransi potilaiden elämänlaatua merkittävästi koko tutkimuksen ajan.

Lumelääkekontrolloidussa 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 kutinan vaikeusastetta ensimmäisen viikon ja koko hoitajakson ajan lumelääkkeeseen verrattuna. Levosetiritsiini kohensi myös lumelääkettä enemmän terveyteen liittyvää elämänlaatua Dermatology Life Quality Index:illä arvioituna.

Kroonista idiopaattista urtikariaa käytettiin urtikarioiden mallina tutkimuksissa. Koska histamiinin vapautuminen on oireiden taustatekijänä taudeissa, joihin liittyy urtikariaa, levosetiritsiinin odotetaan olevan tehokas oireiden lievittäjä muissakin urtikarioissa kroonisen idiopaattisen urtikarian lisäksi.

Levosetiritsiinillä ei EKG:ssä nähty olennaista vaikutusta QT-aikaan.

Pediatriset potilaat

Levosetiritsiinitablettien turvallisuutta ja tehoa lapsipotilaiden hoidossa on tutkittu kahdessa lumelääkekontrolloidussa 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.

Alle 6-vuotiailla lapsilla kliinistä turvallisuutta on tutkittu useissa sekä lyhyt- että pitkäkestoisissa hoitotutkimuksissa:

- yksi kliininen tutkimus, jossa 29 allergista nuhaa sairastavaa 2–6-vuotiasta lasta hoidettiin levosetiritsiiniannoksella 1,25 mg kahdesti päivässä 4 viikon ajan
- yksi kliininen tutkimus, jossa 114 allergista nuhaa tai kroonista idiopaattista urtikariaa sairastavaa 1–5-vuotiasta lasta hoidettiin levosetiritsiiniannoksella 1,25 mg kahdesti päivässä 2 viikon ajan
- yksi kliininen tutkimus, jossa 45 allergista nuhaa tai kroonista idiopaattista urtikariaa sairastavaa 6–11 kuukauden ikäistä lasta hoidettiin levosetiritsiiniannoksella 1,25 mg kerran päivässä 2 viikon ajan
- pitkäaikaistutkimus (18 kuukautta), jossa 225 atooppista ihottumaa sairastavaa, tutkimukseen ottohetkellä 12–24 kuukauden ikäistä lasta hoidettiin levosetiritsiinillä.

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

5.2 Farmakokinetiikka

Levosetiritsiinin farmakokinetiikka on lineaarista ja annoksesta ja ajasta riippumatonta, ja yksilöiden välinen vaihtelu on vähäistä. Farmakokineettinen profiili on sama riippumatta siitä, annetaanko yksittäistä enantiomeeriä vai setiritsiiniä. Kiraalista inversiota ei tapahdu imeytymisen eikä eliminaation aikana.

Imeytyminen

Levosetiritsiini imeytyy suun kautta otettuna nopeasti, ja imeytyvän lääkeaineen osuus 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 5 mg:n vuorokausiannosten jälkeen. Imeytyvän lääkeaineen osuus on annoksesta riippumaton, eikä ruoka vaikuta siihen, joskin huippupitoisuus jää pienemmäksi ja saavutetaan myöhemmin.

Jakautuminen

Tietoa jakautumisesta ihmisen kudoksiin ei ole, eikä myöskään siitä, läpäiseekö 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, koska jakaantumistilavuus on 0,4 l/kg.

Biotransformaatio

Ihmisellä alle 14 % levosetiritsiiniannoksesta metaboloituu, minkä vuoksi geneettisestä polymorfista tai samanaikaisesta entsyymiestäjäien käytöstä johtuvan vaihtelun odotetaan olevan merkityksellöntä. Metaboliareittejä ovat aromaattinen oksidaatio, N- ja O-dealkylaatio ja tauriinikonjugaatio. Dealkylaatioreiteissä välittäjänä on ensisijaisesti 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 suun kautta otetulla 5 mg:n annoksella saavutetut huippupitoisuudet.

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

Eliminaatio

Puoliintumisaika plasmassa on aikuisilla $7,9 \pm 1,9$ tuntia. Pienillä lapsilla puoliintumisaika on lyhyempi. Keskimääräinen kokonaispuhdistuma aikuisilla on 0,63 ml/min/kg. Levosetiritsiini ja sen metaboliitit erittyvät pääosin virtsaan, jonka mukana poistuu keskimäärin 85,4 % annoksesta. Ulosteseen erittyy vain 12,9 % annoksesta. Levosetiritsiini poistuu sekä suodattamalla munuaiskeräsistä että eritymällä aktiivisesti munuaistiehyissä.

Erityspotilasryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Levosetiritsiinin keskimääräinen kokonaispuhdistuma korreloi kreatiniinipuhdistuman kanssa.

Siksi levosetiritsiinin annosvälien muuttamista kreatiniinipuhdistuman perusteella suositellaan, jos potilaalla on keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta. Jos potilaalla on anuurinen loppuvaiheen munuaissairaus, kokonaispuhdistuma on noin 80 % pienempi kuin terveellä henkilöllä. Tavanomaisessa neljän tunnin hemodialyysissä poistui alle 10 % levosetiritsiinistä.

Pediatriset potilaat

Farmakokineettisessä tutkimuksessa suun kautta annettu 5 mg levosetiritsiinin kerta-annos 14-lle, iältään 6–11-vuotiaalle ja painoltaan 20–40 kg lapselle, tuotti vertailevassa ristikkäistutkimuksessa noin kaksinkertaiset C_{max} - ja AUC-arvot verrattuna terveisiin aikuisiin. Keskimääräinen C_{max} oli 450 ng/ml, ja se saavutettiin keskimäärin 1,2 tunnissa. Painokorjattuna pediatrisessa ryhmässä kokonaispuhdistuma oli 30 % suurempi ja eliminaation puoliintumisaika 24 % lyhyempi kuin aikuisilla. Alle 6-vuotialle pediatrisille potilaille ei ole tehty omia farmakokineettisiä tutkimuksia. Retrospektiivinen farmakokineettinen analyysi tehtiin 323 potilaalle (181 lapselle iältään 1–5 vuotta, 18 lapselle iältään 6–11 vuotta ja 124 aikuiselle iältään 18–55 vuotta), jotka saivat joko kerta-annoksen tai useita annoksia levosetiritsiiniä (annosväli: 1,25–30 mg). Tästä analyysistä kerätyt tiedot osoittavat, että 1,25 mg annos kerran päivässä 6 kk:n – 5 vuoden ikäisille lapsille tuottaa samat lääkeainepitoisuudet plasmassa kuin aikuisille annettu 5 mg kerran päivässä.

Iäkkäät

Farmakokineettiset tiedot iäkkäistä potilaista ovat rajoitetut. 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 puhdistuma. Raseemisen setiritsiinin jakautumisen on osoitettu 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 miesten vastaaviin arvoihin ($0,59 \pm 0,12$ ml/min/kg). Samaa päiväannosta ja antoväliä voidaan käyttää sekä miehille että naisille, joilla on 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. Kun kroonista maksan vajaatoimintaa (hepatosellulaarinen, kolestaattinen ja biliaarinen kirroosi) sairastaville potilaille annettiin 10 tai 20 mg setiritsiinin raseemista seosta kerta-annoksena, todettiin puoliintumisajan olevan 50 % pidempi ja puhdistuman 40 % hitaampi kuin terveillä koehenkilöillä.

Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

Vaikutus histamiiniin aiheuttamiin ihoreaktioihin ei ole verrannollinen lääkeaineen pitoisuuteen plasmassa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tablettiydin:

mikrokiteinen selluloosa
laktoosimonohydraatti
vedetön kolloidinen piiidioksidi
magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste:

hypromelloosi
titaanidioksidi (E171)
makrogoli 400

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkaus koot)

Läpipainopakkaus (OPA/Al/PVC/Al).

Pakkaus koot: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 60, 90, 98 tai 100 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkaus kokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittä miselle

Ei erityisvaatimuksia hävittä misen suhteen.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

ratiopharm GmbH, Ulm, Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO

23528

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 05.05.2008

Viiimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 31.3.2012

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

5.1.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Levocetirizin ratiopharm 5 mg tablett, filmdragerad

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En filmdragerad tablett innehåller 5 mg levocetirizinhydroklorid (vilket motsvarar 4,2 mg levocetirizin).

Hjälpämne med känd effekt:

Varje filmdragerade tablett innehåller 63,5 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett, filmdragerad.

Vita eller naturvita, ovala och filmdragerade tabletter försedda med ingraveringen ”LC5” på den ena sidan.

Den andra sidan av tabletten är slät.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Levocetirizin ratiopharm är indicerat för behandling av symtom på allergisk rinit (även perenn allergisk rinit) och urtikaria hos vuxna och barn som fyllt minst 6 år:

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Vuxna och ungdomar över 12 år:

Rekommenderad dygnsdos är 5 mg (1 filmdragerad tablett).

Äldre personer

Dosjustering rekommenderas hos äldre patienter med måttlig eller svår njurinsufficiens (se ”Nedsatt njurfunktion”).

Nedsatt njurfunktion

Doseringsintervallet bestäms individuellt enligt njurfunktion. Vid behov ska dosen justeras enligt följande tabell. För utnyttjande av tabellen behövs en uppskattning av patientens kreatininclearance (Cl_{cr}) i ml/min. Cl_{cr} (ml/min) kan uppskattas på basen av serumkreatininvärdet (mg/dl) med hjälp av följande formel:

$$CL_{cr} = \frac{[140\text{-\u00e5lder (\u00e5r)}] \times \text{vikt (kg)}}{72 \times \text{serumkreatinin (mg/dl)}} \quad (\times 0,85 \text{ f\u00f6r kvinnor})$$

Dosjusteringar f\u00f6r vuxna patienter med nedsatt njurfunktion:

| <i>Grupp</i> | <i>Kreatininclearance (ml/min)</i> | <i>Dosering och dosintervall</i> |
|--|------------------------------------|----------------------------------|
| Normal njurfunktion | \u2265 80 | 1 tablett en g\u00e5ng dagligen |
| Lindrig njurinsufficiens | 50–79 | 1 tablett en g\u00e5ng dagligen |
| M\u00e5ttlig njurinsufficiens | 30–49 | 1 tablett varannan dag |
| Sv\u00e5r njurinsufficiens | < 30 | 1 tablett var tredje dag |
| Terminal njursjukdom - dialyspatienter | < 10 | kontraindicerat |

Hos barn med nedsatt njurfunktion ska doseringen anpassas individuellt med h\u00e4nsyn till njurclearance och kroppsvikt. Inga specifika data g\u00e4llande behandling av barn med njurinsufficiens finns att tillg\u00e5.

Nedsatt leverfunktion

Dosjustering beh\u00f6vs inte f\u00f6r patienter med enbart nedsatt leverfunktion. F\u00f6r patienter med neds\u00e4ttning av b\u00e5de lever- och njurfunktion rekommenderas dosjustering (se ”Nedsatt njurfunktion”).

Pediatrik population

Barn 6–12 \u00e5r

Den rekommenderade dagliga dosen \u00e4r 5 mg (1 filmdragerad tablett).

F\u00f6r barn i \u00e5ldern 2–6 \u00e5r kan en l\u00e4mplig dosrekommendation f\u00f6r tablettform inte ges. F\u00f6r barn rekommenderas l\u00e4kemedelsformer av levocetirizin avsedda f\u00f6r barn.

Administrerings\u00e5tt

De filmdragerade tabletterna ska tas via munnen och sv\u00e4ljas hela tillsammans med v\u00e4tska. Tabletterna kan tas s\u00e5v\u00e4l i samband med m\u00e5ltid som p\u00e5 tom mage. Dygnsdosen ska helst tas som en eng\u00e5ngsdos.

Behandlingens l\u00e4ngd

Intermittent (s\u00e4songsbunden) allergisk rinit med symtom i h\u00f6gst 4 dagar per vecka eller en sammanlagd symtomvaraktighet p\u00e5 h\u00f6gst 4 veckor ska behandlas enligt symtom och tidigare erfarenhet av behandling. Behandlingen kan stoppas n\u00e4r symtomen f\u00f6rsvunnit, f\u00f6r att sedan \u00e5terupptas vid behov.

Vid perenn (\u00e5ret runt) allergisk rinit, med symtom i mer \u00e4n 4 dagar per vecka eller en total symtomvaraktighet p\u00e5 mer \u00e4n 4 veckor per \u00e5r, kan behandlingen fortg\u00e5 kontinuerligt under hela exponeringsperioden f\u00f6r allergener.

Klinisk erfarenhet av levocetirizin finns f\u00f6r en behandlingsperiod p\u00e5 \u00e5tminstone 6 m\u00e5nader. Vid kronisk urtikaria och kronisk allergisk rinit finns klinisk erfarenhet av cetirizin (racematet) f\u00f6r ett \u00e5r.

4.3 Kontraindikationer

- \u00d6verk\u00e4nslighet mot den aktiva substansen, mot cetirizin, hydroxizin, \u00f6vriga piperazinderivat eller n\u00e5got hj\u00e4lp\u00e4mne som anges i avsnitt 6.1.
- Sv\u00e4rt nedsatt njurfunktion med kreatininclearance p\u00e5 mindre \u00e4n 10 ml/min.

4.4 Varningar och f\u00f6rsiktighet

Försiktighet rekommenderas vid samtidigt bruk av alkohol (se avsnitt 4.5).

Försiktighet bör iaktas hos patienter med predisponerande faktorer för urinretention (t.ex. ryggmärgsskada, prostatahyperplasi) eftersom levocetirizin kan öka risken för urinretention. Försiktighet rekommenderas hos patienter med epilepsi eller risk för krampanfall, eftersom levocetirizin kan försvåra krampanfallen.

Antihistaminer hämmar responsen vid allergitest på hud, och ett läkemedelsfritt (washout) uppehåll i levocetirizinbehandlingen (på minst 3 dagar) krävs innan testet utförs.

Pruritus kan uppstå när levocetirizinbehandlingen avslutas, även om detta symtom inte förekommit före behandlingsstart. Symtomen kan gå över av sig självt. I vissa fall kan symtomen vara intensiva och kräva att behandlingen återupptas. Symtomen bör försvinna när behandlingen sätts in på nytt.

De filmdragerade tablettorna med 5 mg levocetirizinhydroklorid innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Pediatrik population

De filmdragerade tablettorna rekommenderas inte till barn under 6 år eftersom denna formulering inte är anpassad för nödvändig dosjustering. I stället rekommenderas någon pediatrik lämplig levocetirizinformulering för små barn.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts med levocetirizin (inte heller med ämnen som inducerar CYP3A4). Studier med dess racemat, cetirizin, har dock visat att inga kliniskt relevanta interaktioner förekommer (med fenazon, azitromycin, cimetidin, diazepam, erytromycin, glipizid, ketokonazol och pseudoefedrin). En lätt nedgång i clearance av cetirizin (16 %) observerades dock i en flerdosstudie med teofyllin (400 mg en gång dagligen), medan ett samtidigt bruk av cetirizin inte inverkar på utsöndringen av teofyllin.

I en flerdosstudie där försökspersonerna fick ritonavir (600 mg två gånger dagligen) och cetirizin (10 mg dagligen) ökade exponeringen för cetirizin med ca 40 %, medan en liten förändring (-11 %) sågs i exponeringen för ritonavir till följd av en samtidig dosering av cetirizin.

Absorptionsgraden för levocetirizin minskar inte av mat, även om absorptionshastigheten minskar.

Hos känsliga patienter kan ett samtidigt intag av cetirizin eller levocetirizin och alkohol eller andra CNS-dämpande medel orsaka ytterligare nedsättning av uppmärksamhet och prestationsförmåga.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användningen av levocetirizin i gravida kvinnor (färre än 300 graviditeter). För cetirizin, d.v.s. racematet för levocetirizin, finns däremot omfattande data gällande användning hos gravida och ammande kvinnor (mer än 1 000 graviditeter), och dessa tyder inte på missbildningsframkallande verkan eller foster-/neonataltoxicitet. I djurförsök har varken direkta eller indirekta skadliga effekter på dräktighet, embryo eller fosterutveckling, förlossning eller neonatal utveckling konstaterats (se avsnitt 5.3).

Bruk av levocetirizin under graviditet kan övervägas vid behov.

Amning

Racematet för levocetirizin, d.v.s. cetirizin, har konstaterats utsöndras i bröstmjolk. Därmed utsöndras antagligen även levocetirizin i bröstmjolk. Biverkningar orsakade av levocetirizin kan uppträda hos barn som ammas. Försiktighet bör därför iaktas vid förskrivning till ammande kvinnor.

Fertilitet

Kliniska data för levocetirizin saknas.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

I kliniska jämförande studier har inga bevis på en negativ inverkan på psykisk vakenhet, reaktionsförmåga eller förmåga att framföra fordon och använda maskiner vid rekommenderade dosnivåer av levocetirizin. Vissa patienter kan dock uppleva dåsighet, trötthet och en känsla av kraftlöshet i samband med en levocetirizinbehandling. Därför ska patienter som har för avsikt att köra bil, utföra uppgifter som möjligen kan vara farliga, eller använda maskiner observera hur behandlingen påverkar dem.

4.8 Biverkningar

Kliniska studier

Vuxna och ungdomar över 12 år

I behandlingsstudier med kvinnor och män i åldern 12–71 år uppvisade 15,1 % av alla patienter som fått levocetirizin (5 mg) minst en biverkning. Motsvarande siffra för placebogruppen var 11,3 %. Av de biverkningar som konstaterades var 91,6 % lindriga eller måttliga till sin svårighetsgrad.

Andelen patienter som avbröt sitt deltagande i behandlingsstudierna på grund av någon biverkning var 1,0 % (9/935) för levocetirizingruppen (5 mg) och 1,8 % (14/771) för placebogruppen.

Antalet patienter som deltog i de kliniska behandlingsstudierna med levocetirizin, och som fick läkemedlet i dess rekommenderade dos på 5 mg dagligen, var 935. I de kombinerade databaserna för dessa studier förekom följande biverkningar hos minst 1 % av de patienter som fått 5 mg levocetirizin eller placebo (vanliga biverkningar: $\geq 1/100$, $< 1/10$):

| Biverkning (WHO-ART) | Placebo (n = 771) | Levocetirizin 5 mg (n = 935) |
|----------------------|----------------------|---------------------------------|
| Huvudvärk | 25 (3,2 %) | 24 (2,6 %) |
| Dåsighet | 11 (1,4 %) | 49 (5,2 %) |
| Muntorrhet | 12 (1,6 %) | 24 (2,6 %) |
| Trötthet | 9 (1,2 %) | 23 (2,5 %) |

Dessutom observerades några mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) biverkningar såsom asteni och buksmärta.

Biverkningar förknippade med sedering, såsom dåsighet, trötthet och asteni, förekom oftare (8,1 %) med levocetirizin (5 mg) än med placebo (3,1 %).

Pediatrik population

I två placebokontrollerade pediatrika studier inkluderades 159 barn i åldrarna 6–11 månader och 1–< 6 år. Barnen exponerades för levocetirizin i två veckors tid. De använda doserna var 1,25 mg en gång dagligen och 1,25 mg två gånger dagligen.

Följande biverkningar rapporterades med frekvensen $\geq 1\ %$ i grupperna som fick levocetirizin eller placebo.

| Organsystem och biverkningar | 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 | | |
| Dåsighet | 2 (2,4 %) | 3 (1,9 %) |
| Psykiska störningar | | |
| Sömnstörningar | 0 | 2 (1,3 %) |

I en dubbelblind, placebokontrollerad studie exponerades 243 barn i åldern 6–12 år för 5 mg levocetirizin dagligen i olika långa perioder (från mindre än en vecka i upp till 13 veckor). Följande biverkningar rapporterades med frekvensen $\geq 1\%$ i levocetirizin- och placebogruppena:

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

Erfarenhet efter marknadsintroduktion

De biverkningar som rapporterats efter marknadsintroduktion presenteras grupperade enligt organsystem och följande frekvensklassificering:

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).

| Organsystem | Biverkning |
|--|---|
| Immunsystemet | |
| Ingen känd frekvens | överkänslighetsreaktioner, inklusive anafylaxi |
| Metabolism och nutrition | |
| Ingen känd frekvens | ökad aptit |
| Psykiska störningar | |
| Ingen känd frekvens | aggressivitet, agitation, hallucinationer, depression, sömnlöshet, självmordstankar, mardrömmar |
| Centrala och perifera nervsystemet | |
| Ingen känd frekvens | kramper, parestesier, yrsel, synkope, tremor, dysgeusi |
| Öron och balansorgan | |
| Ingen känd frekvens | svindel (<i>vertigo</i>) |
| Ögon | |
| Ingen känd frekvens | synstörningar, dimsyn, okulogyration |
| Hjärtat | |
| Ingen känd frekvens | palpitationer, takykardi |
| Andningsvägar, bröstorg och mediastinum | |
| Ingen känd frekvens | dyspné |
| 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, <i>erythema fixum</i> , pruritus, hudutslag, urtikaria |
| Muskuloskeletala systemet och bindväv | |
| Ingen känd frekvens | myalgi, artralgi |
| Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället | |
| Ingen känd frekvens | ödem |
| Undersökningar | |
| Ingen känd frekvens | viktökning, avvikande resultat på leverfunktionstest |

Närmare beskrivning av vissa särskilda biverkningar

Pruritus 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

En överdosering kan bl.a. orsaka dåsighet hos vuxna. Hos barn kan en överdos initialt leda till upprördhet och rastlöshet, för att därefter övergå i dåsighet.

Behandling

Det finns ingen känd antidot mot levocetirizin.

Vid överdos rekommenderas symtomatisk och understödjande behandling. Ventrikelsköljning kan 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 är (R)-enantiomeren av cetirizin. Detta ämne är en potent och selektiv hämmare av perifera H₁-receptorer.

Receptorbindningsstudier har visat på en kraftig affinitet till humana H₁-receptorer (K_i = 3,2 nmol/l). Affiniteten hos levocetirizin är två gånger större än den hos cetirizin (K_i = 6,3 nmol/l). Halveringstiden för lösörningen från H₁-receptorerna är 155 ± 38 min för levocetirizin.

En enkeldos levocetirizin är bundet till receptorerna till 90 % efter 4 timmar och till 57 % efter 24 timmar.

Farmakodynamiska studier med friska frivilliga försökspersoner har visat att en halv dos levocetirizin ger motsvarande effekter som en hel dos cetirizin både på hud och i näsa.

Farmakodynamisk effekt

Den farmakodynamiska aktiviteten hos levocetirizin har undersökts i randomiserade, kontrollerade studier.

I en studie som jämförde effekten av levocetirizin (5 mg), desloratadin (5 mg) och placebo på hudrodnad och -knottor orsakade av histamin, gav levocetirizin en betydande minskning av förekomsten av dessa symtom under 24 timmar i jämförelse mot effekten av desloratadin och placebo ($p < 0,001$). Effekten var kraftigast under de första 12 timmarna efter dosering.

I placebokontrollerade studier utförda med allergenkammarteknik konstaterades den hämmande effekten av en levocetirizindos på 5 mg visavi pollenframkallade reaktioner sätta in en timme efter administrering.

In vitro-studier (Boyden kammar- och cellgerteknik) har visat att levocetirizin hämmar eotaxinframkallad eosinofilmigration genom endotellagret i både hud- och lungceller. I en experimentell farmakodynamisk *in vivo*-studie (hudkammarmetod) var de tre viktigaste hämmande effekterna av levocetirizin (5 mg) på reaktioner orsakade av pollen under de första sex timmarna en hämrad frisättning av VCAM-1, en förändrad permeabilitet i blodkärlsväggarna och en minskad ansamling av eosinofiler (14 vuxna patienter, jämförelse mot placebo).

Klinisk effekt och säkerhet

Effekt och säkerhet av levocetirizin har visats i flera dubbelblinda, placebokontrollerade kliniska studier utförda på vuxna patienter med säsongsbunden, perenn eller kronisk allergisk rinit. Levocetirizin har i vissa studier visat sig ge en betydande lindring av symtomen på allergisk rinit, inklusive nästäppa.

I en sex månader lång klinisk studie undersöktes 551 vuxna patienter (varav 276 fick levocetirizin) med kronisk allergisk rinit (symtom minst fyra dagar per vecka i minst fyra på varandra följande veckors tid) som blivit sensitiserade för dammkvalster och höpollen. Resultaten visade att levocetirizin (5 mg) gav en kliniskt och statistiskt signifikant bättre lindring av allergisk rinit under hela studiens gång jämfört mot placebo (mätt med totalsymtompoäng). Ingen takyfyaxi konstaterades. Levocetirizin gav en betydande förbättring av patienternas livskvalitet under hela studien.

I en placebokontrollerad studie som omfattade 166 patienter med kronisk idiopatisk urtikaria fick 85 patienter placebo och 81 patienter 5 mg levocetirizin en gång dagligen i en period på 6 veckor. Behandlingen med levocetirizin gav en betydande minskning av svårhetsgraden av pruritus under den första veckan och hela behandlingsperioden i jämförelse mot placebo. Levocetirizin ökade också den hälsorelaterade livskvaliteten mer än placebo enligt utvärdering med Dermatology Life Quality Index.

Kronisk idiopatisk urtikaria har utnyttjats som modell för urtikaria vid de studier som utförts. Eftersom frisättning av histamin ligger bakom symtomen vid sjukdomar som orsakar urtikaria, förväntas levocetirizin fungera som effektiv symtomlindrande behandling också vid andra typer av urtikaria utöver kronisk idiopatisk urtikaria.

Ingen relevant inverkan på QT-tiden har setts i EKG-registrering i samband med administrering av levocetirizin.

Pediatrik population

Säkerhet och effekt vid behandling av pediatrika patienter har utretts i två placebokontrollerade kliniska studier. I dessa studier inkluderades patienter i åldern 6–12 år med säsongsbunden eller perenn rinit. Enligt resultaten av bägge studierna gav levocetirizin en relevant lindring av symtomen och förbättrade den hälsorelaterade livskvaliteten.

Hos barn under 6 år har den kliniska säkerheten undersökts i flera både kort- och långvariga behandlingsstudier:

- En klinisk studie där 29 barn med allergisk rinit i åldern 2–6 år behandlades med 1,25 mg levocetirizin två gånger dagligen i 4 veckor
- En klinisk studie där 144 barn med allergisk rinit eller kronisk idiopatisk urtikaria i åldern 1–5 år behandlades med 1,25 mg levocetirizin två gånger dagligen i 2 veckor
- En klinisk studie där 45 barn med allergisk rinit eller kronisk idiopatisk urtikaria i åldern 6–11 månader behandlades med 1,25 mg levocetirizin en gång dagligen i 2 veckor
- En långtidsstudie (18 månader) där 225 barn med atopiskt eksem och åldern 12–24 månader vid tidpunkten för inklusion i studien behandlades med levocetirizin.

Säkerhetsprofilen var densamma som konstaterats tidigare vid kortvariga studier utförda på barn i åldern 1–5 år.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiken för levocetirizin är linjär och dosberoende samt oberoende av tid. Den interindividuella variationen är liten. Den farmakokinetiska profilen är densamma oberoende av om läkemedlet administreras som specifik enantiomer eller i form av cetirizin. Kiral inversion sker inte under absorption eller eliminering.

Absorption

Peroralt administrerat levocetirizin absorberas fort och andelen absorberat läkemedel är stor. Hos vuxna uppnås maximal koncentration i plasma på 0,9 timmar efter administrering. Steady state uppnås på två dagar. Toppkoncentrationerna i plasma är vanligen 270 ng/ml efter en enkeldos och 308 ng/ml efter upprepade dygnsdoser på 5 mg. Andelen läkemedel som absorberas är oberoende av dosstorlek och föda inverkar inte på upptaget, även om den maximala koncentrationen i plasma blir lägre och uppnås senare.

Distribution

Information om distribuering i human vävnad saknas. Man känner inte heller till om levocetirizin passerar blod-hjärnbarriären. Hos råttor och hund har de högsta läkemedelskoncentrationerna uppmätts i lever och njurar, medan koncentrationerna varit lägst i det centrala nervsystemet. Hos människa är plasmaproteinbindningsgraden 90 %. Levocetirizin distribueras i begränsad mängd, eftersom distributionsvolymen är 0,4 l/kg.

Metabolism

Hos människa metaboliseras mindre än 14 % av en dos levocetirizin. Därför antas genetisk polymorfism eller samtidigt bruk av enzymhämmande medel inte leda till någon relevant variation. Metabolismvägarna utgörs av aromatisk oxidering, N- och O-dealkylering och taurinkonjugering. Dealkyleringen förmedlas främst av CYP3A4, medan flera olika och/eller oidentifierade CYP-isoformer deltar i den aromatiska oxideringen. Levocetirizin inverkar inte på aktiviteten hos isoenzymerna CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 eller 3A4 vid halter som var avsevärt högre än de maximala koncentrationer som uppnås med perorala doser på 5 mg. Eftersom levocetirizin endast metaboliseras i liten grad och läkemedlet inte innehar metabolismhämmande effekter, är sannolikheten för interaktioner orsakade av levocetirizin, eller interaktioner av andra substanser som skulle inverka på levocetirizin, osannolika.

Eliminering

Halveringstiden i plasma hos vuxna är $7,9 \pm 1,9$ timmar. Hos små barn är halveringstiden kortare. Total clearance hos vuxna är i medeltal $0,63$ ml/min/kg. Levocetirizin och dess metaboliter utsöndras främst i urinen, och i medeltal $85,4$ % av dosen avlägsnas denna väg. Endast $12,9$ % av en dos utsöndras i faeces. Levocetirizin avlägsnas både via glomerulär filtration och genom aktiv utsöndring i njurtubuli.

Särskilda patientgrupper

Nedsatt njurfunktion

Medelvärde för den totala clearancen av levocetirizin korrelerar med kreatininclearance. Därför rekommenderas justering av doseringsintervallet för levocetirizin på basen av kreatininclearance hos patienter med medelsvår eller svår njurinsufficiens. Hos patienter med njursjukdom i slutskedet och anuri är den totala clearancen för levocetirizin cirka 80 % mindre än hos friska personer. Vid vanlig hemodialys på fyra timmar avlägsnades mindre än 10 % av levocetirizinsmängden.

Pediatrisk population

I en farmakokinetisk jämförande korsstudie gav en peroral engångsdos på 5 mg levocetirizin cirka dubbla C_{\max} - och AUC-värden hos 14 barn i åldern 6 – 11 år och med en vikt på 20 – 40 kg i jämförelse mot friska vuxna. C_{\max} var i medeltal 450 ng/ml, och denna koncentration uppnåddes på i medeltal $1,2$ timmar. Den totala clearancen (korrigerad för vikt) var 30 % större och halveringstiden i eliminationsfasen 24 % kortare hos den pediatrika populationen än hos vuxna. Inga egna specifika farmakokinetiska studier har utförts hos pediatrika patienter yngre än 6 år. En retrospektiv farmakokinetisk analys utfördes hos 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 fått antingen en engångsdos eller flera enstaka doser levocetirizin (dosintervall: $1,25$ – 30 mg). Information från denna analys visar att en dos på $1,25$ mg en gång dagligen till barn i åldern 6 månader– 5 år ger upphov till samma läkemedelskoncentrationer i plasma som en dos på 5 mg en gång dagligen hos vuxna.

Äldre

Mängden farmakokinetiska data gällande äldre personer är begränsad. Då 30 mg levocetirizin gavs peroralt i sex dagars tid till 9 äldre patienter (i åldern 65 – 74 år) konstaterades den totala clearancen vara cirka 33 % mindre än den clearance som uppmätts hos unga vuxna. Distributionen av racemiskt cetirizin har visat sig vara beroende av njurfunktionen och inte direkt av åldern. Denna observation kan tillämpas också för levocetirizin, eftersom både levocetirizin och cetirizin främst utsöndras i urinen. Därför ska levocetirizindosen hos äldre personer justeras i enlighet med njurfunktionen.

Kön

Ur de farmakokinetiska resultaten utvärderades könets inverkan hos 77 patienter (40 män, 37 kvinnor). Halveringstiden var en aning kortare hos kvinnorna ($7,08 \pm 1,72$ timmar) än hos männen ($8,62 \pm 1,84$ timmar). Den vikt-korrigerade clearancen hos kvinnor ($0,67 \pm 0,16$ ml/min/kg) ser ändå ut att vara jämförbar med den hos män ($0,59 \pm 0,12$ ml/min/kg). Samma dygnsdos och doseringsintervall kan användas för både män och kvinnor med normal njurfunktion.

Ras

Inverkan av ras har inte studerats för levocetirizin. Eftersom levocetirizin främst utsöndras via njurarna och inga betydande skillnader i kreatininclearance förekommer mellan olika raser, antas de farmakokinetiska egenskaperna hos levocetirizin inte variera mellan raserna. Inga rasberoende skillnader i kinetiken för racematet cetirizin har konstaterats.

Nedsatt leverfunktion

Farmakokinetiken för levocetirizin hos patienter med leverinsufficiens har inte undersökts. Då patienter med kronisk leverinsufficiens (hepatocellulär, kolestatisk och biliär cirros) gavs 10 eller 20 mg racemiskt cetirizin som en engångsdos, konstaterades halveringstiden vara 50 % längre och clearancen 40 % långsammare än hos friska försökspersoner.

Farmakokinetiska/farmakodynamiska förhållanden

Effekten på histaminframkallade hudreaktioner är inte direkt jämförbar mot läkemedelskoncentrationen i plasma.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

mikrokristallin cellulosa
laktosmonohydrat
vattenfri kolloidal kiseldioxid
magnesiumstearat

Filmdragering:

hypromellos
titandioxid (E 171)
makrogol 400

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blister (OPA/Al/PVC/Al).

Förpackningsstorlekar: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 60, 90, 98 och 100 filmdragerade tabletter.
Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

ratiopharm GmbH, Ulm, Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

23528

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 05.05.2008

Datum för den senaste förnyelsen: 31.03.2012

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

5.1.2023