

## 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 ja urtikarian oireenmukainen hoito.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

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

2-6-vuotiaille lapsille ei voida antaa sopivaa annostussuositusta tablettilääkemuodosta. Heille suositellaan käytettäväksi levosetiritsiinin lapsille sopivampia lääke­muotoja.

Levosetiritsiinin käyttöä vastasyntyneille ja alle 2-vuotiaille lapsille ei suositella, koska tiedot tästä ikäryhmästä puuttuvat.

6-12-vuotiaat lapset

Suosittel­tu vuorokausiannos on 5 mg (1 kalvopäällysteinen tabletti).

Aikuiset ja yli 12-vuotiaat nuoret

Suosittel­tu vuorokausiannos on 5 mg (1 kalvopäällysteinen tabletti).

Iäkkäät

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

### Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat aikuispotilaat

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

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

Annoksen muuttaminen munuaisten vajaatoiminnassa:

Ryhmä	Kreatiniinipuhdistuma (ml/min)	Annostus ja antotiheys
Normaali	$\geq 80$	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 vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Pelkässä maksan vajaatoiminnassa annosta ei tarvitse muuttaa. Jos potilaalla on sekä maksan että munuaisten vajaatoiminta, annoksen muuttamista suositellaan (ks. ”Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat aikuispotilaat” edellä).

### 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**

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

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

Levosetiritsiini voi lisätä riskiä saada virtsaumppi. Siksi on noudatettava varovaisuutta niiden potilaiden kohdalla, joilla on esimerkiksi selkäydinvammasta tai eturauhasen liikakasvusta johtuva alttius virtsaumpeen.

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

#### **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 alkoholin tai muiden keskushermostoa lamaavien aineiden kanssa voi vaikuttaa keskushermostoon, joskin on osoitettu, ettei rasemaattimuotoinen setiritsiini potensoi alkoholin vaikutusta.

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

Kliinistä tietoa raskauden aikaisesta altistumisesta levosetiritsiinille ei ole. Eläinkokeissa ei ole todettu suoria tai epäsuoria haitallisia vaikutuksia raskauteen, alkion tai sikiön kehitykseen, synnytykseen eikä vastasyntyneen kehitykseen. Läkettä tulee määrätä varoen raskaana oleville ja imettäville naisille.

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Kliinisissä vertailututkimuksissa ei ole todettu näyttöä siitä, että levosetiritsiini heikentäisi psyykkistä valppautta, reaktiokykyä tai ajokykyä suosituksenmukaisina 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

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 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 vuorokaudessa. Näistä tutkimuksista yhdistetyssä aineistossa seuraavia haittavaikutuksia oli vähintään 1 %:lla levosetiritsiiniä (5 mg) tai lumeläkettä saaneista potilaista (yleiset:  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ):

<b>Haittavaikutus (WHOART)</b>	<b>Lumelääke (n = 771)</b>	<b>Levosetiritsiini 5 mg (n = 935)</b>
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:

<b>Elinjärjestelmä ja haittavaikutus</b>	<b>Lumelääke (n=83)</b>	<b>Levosetiritsiini (n=159)</b>
<b>Ruoansulatuselimistö</b>		
Ripuli	0	3 (1.9 %)
Oksentelu	1 (1.2 %)	1 (0.6 %)
Ummetus	0	2 (1.3 %)
<b>Hermosto</b>		
Uneliaisuus	2 (2.4 %)	3 (1.9 %)
<b>Psyykkiset häiriöt</b>		
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:

<b>Haittavaikutus</b>	<b>Lumelääke (n=240)</b>	<b>Levosetiritsiini 5mg (n=243)</b>
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 ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), harvinaiset ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ), hyvin harvinaiset ( $< 1/10000$ ); 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, itsemurha-ajatukset

- Hermosto:  
tunteiden: kouristukset, tuntoharhat, heitehuimaus, pyörtyminen, vapina, makuhäiriöt
- Kuulo ja tasapainoelin:  
tunteiden: huimaus
- Silmät:  
tunteiden: näköhäiriöt, näön hämärtyminen
- Sydän:  
tunteiden: sydämentykytys, sydämen tiheälyöntisyys
- Hengityselinistö, rintakehä ja välikarsina:  
tunteiden: hengenahdistus
- Ruoansulatuselinistö:  
tunteiden: pahoinvointi, oksentelu
- Maksa ja sappi:  
tunteiden: maksatulehdus
- Munuaiset ja virtsatiet:  
tunteiden: kipu virtsatessa tai virtsaamisvaikeudet, virtsaampi
- Iho ja ihonalainen kudokset:  
tunteiden: angioneuroottinen edeema, toistopunoittuma (erythema fixum), kutina, ihottuma, urtikaria
- Luusto, lihakset ja sidekudos:  
tunteiden: lihaskipu
- Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat:  
tunteiden: turvotus
- Tutkimukset:  
tunteiden: painon nousu, poikkeavat maksan toimintakokeiden arvot

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-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

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  $115 \pm 38$  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 (puoliannosta) vastaa vaikutukseltaan setiritsiiniä sekä iho- että nenäoireiden hoidossa.

Levosetiritsiinin farmakodynaamista aktiivisuutta on tutkittu satunnaistetuissa, kontrolloiduissa tutkimuksissa:

Tutkimuksessa, jossa verrattiin levosetiritsiinin (5 mg), desloratadiinin (5 mg) ja lumelääkkeen vaikutusta histamiiniin 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 (ihokammiotekniikka) perusteella levosetiritsiinin (5 mg) kolme tärkeintä estovaikutusta siitepölyn aiheuttamassa reaktiossa ensimmäisten kuuden tunnin aikana olivat: VCAM-1:n vapautumisen esto, verisuonten läpäisevyyden muuttuminen sekä eosinofiilien ilmaantumisen väheneminen (vertailu lumelääkkeeseen, 14 aikuispotilasta).

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 merkitsevästi lumelääkettä tehokkaampi oireiden lievittäjä koko 6 kuukautta kestäneen tutkimuksen ajan, kun arvioitiin kaikkien oireiden ns. oiresummaa. Takyfylyksiaa ei ilmennyt. Levosetiritsiini paransi potilaiden elämänlaatua merkitsevästi koko tutkimuksen ajan.

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.

Lumekontrollidussa, 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 Indexillä 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.

#### Farmakokineettinen / farmakodynaaminen suhde

Vaikutus histamiinin aiheuttamiin ihoreaktioihin ei korreloi lääkeaineen pitoisuuteen plasmassa.

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

## **5.2 Farmakokineetiikka**

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.

#### Metabolia

Ihmisessä alle 14 % levosetiritsiiniannoksesta metaboloituu, ja geneettisestä polymorfiasta tai samanaikaisesta entsyymien estäjien käytöstä johtuvien yksilöllisten erojen odotetaan siksi olevan vähäisiä. Metaboliareittejä ovat aromaattinen oksidaatio, N- ja O-dealkylaatio ja tauriininonjugaatio.

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 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 hemodialysissä poistuu alle  $10$  % levosetiritsiinistä.

### 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 vaihdelta  $1,25$  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 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 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 suureni  $50$  % ja puhdistuma heikkeni  $40$  % terveisiin vapaaehtoihin verrattuna.

## **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**

2.4.2009/31.3.2012

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

5.9.2014