

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Xyzal 5 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 5 mg levosetiritsiinidihydrokloridia.

Apuaineet: 63,50 mg laktoosimonohydraattia/tabletti

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti.

Valkoinen tai luonnonvalkoinen, soikea kalvopäällysteinen tabletti, toisella puolella Y-merkki.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Allergisen nuhan, mukaan lukien jatkuva allerginen nuha, oireiden hoito ja urtikaria.

4.2 Annostus ja antotapa

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

Aikuiset ja yli 12-vuotiaat nuoret:

Suosittelun vuorokausiannos on 5 mg (1 kalvopäällysteinen tabletti).

Vanhukset:

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

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 lapsille sopivampia lääkemuoja.

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 kreatiniinista (mg/dl) seuraavaa kaavaa käyttäen:

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

Annoksen muuttaminen munuaisten vajaatoiminnassa:

Ryhmä	Kreatiniinipuhdistuma (ml/min)	Annostus ja annostiheys
Normaali	≥ 80	1 tabletti kerran vuorokaudessa
Lievä	50–79	1 tabletti kerran vuorokaudessa
Keskivaikea	30–49	1 tabletti joka toinen vuorokausi
Vaikea	< 30	1 tabletti joka kolmas vuorokausi
Myöhäisvaiheen munuaissairaus - Dialyysipotilaat	< 10	Käyttö vasta-aiheinen

Lapsipotilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta, annettavaa annosta täytyy muuttaa yksilöllisesti ottaen huomioon potilaan munuaispuhdistuma ja hänen ruumiinpainonsa. Munuaisten vajaatoimintaa sairastaville lapsille ei ole erityisiä tietoja annostuksesta.

Maksan vajaatoiminta:

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

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. Jatkuva allergisessa nuhassa (oireita yli 4 päivänä viikossa, tai kesto enemmän kuin 4 viikkoa) hoitoa voidaan jatkaa yhtäjaksoisesti allergeeneille altistumisen ajan.

Kliinisiä kokemuksia on 6 kuukauden hoidosta 5 mg:n kalvopäällysteistä tablettia käyttäen.

Kroonisessa urtikariassa ja kroonisessa allergisessa nuhassa rasemaattimuodon käytöstä on kliinistä kokemusta vuoden ajalta.

4.3 Vasta-aiheet

Tunnettu yliherkkyys levosetiritsiinille tai jollekin toiselle piperatsiinijohdokselle tai jollekin muulle valmisteen aineosalle.

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

Jos potilaalla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä hypolaktasia tai glukoosin tai galaktoosin imeytymishäiriö, ei lääkettä pitäisi käyttää.

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.

Levosetiritsiinin antamista vastasyntyneille ja alle 2-vuotiaille pikkulapsille ei suositella.

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Levosetiritsiinillä ei ole tehty interaktiotutkimuksia (ei myöskään CYP3A4-isoentsyymiä indusoivien aineiden kanssa), koska rasemaatilla, setiritsiinillä, tehdyissä lukuissa tutkimuksissa on todettu, ettei

kliinisesti oleellisia haitallisia yhteisvaikutuksia ole (pseudofedriinin, simetidiinin, ketokonatsolin, erytromysiinin, atsitromysiinin, glipitsidin ja diatsepaamin kanssa). Vähäinen setiritsiinipuhdistuman pieneneminen (16 %) havaittiin moniannostutkimuksessa teofylliinin (400 mg kerran päivässä) kanssa; kun taas samanaikainen setiritsiinin anto ei muuttanut teofylliinin poistumista.

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 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. Lääkkeen käyttöön raskauden ja imetyksen aikana tulee suhtautua varoen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

Hoitotutkimuksissa, joihin osallistui 12–71 vuoden ikäisiä miehiä ja naisia, 15,1 %:lla levosetiritsiiniä (5 mg) saaneista potilaista oli vähintään yksi haittavaikutus, kun vastaava luku oli lumeryhmässä 11,3 %. Näistä haittavaikutuksista 91,6 % oli lieviä tai kohtalaisia. Tehdyissä hoitotutkimuksissa haittavaikutuksien vuoksi keskeyttäneitä oli levosetiritsiiniä (5 mg) saavien ryhmässä 1,0 % (9/935) ja lumelääkeryhmässä 1,8 % (14/771).

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

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

Lisäksi ilmaantui muutamia melko harvinaisia haittavaikutuksia (melko harvinaiset: >1/1000, <1/100) kuten astenia ja vatsakipu. Sedaatioon liittyvät haittavaikutukset kuten uneliaisuus, uupumus ja astenia olivat yhteenlaskettuna yleisempiä (8,1 %) levosetiritsiinillä (5 mg) kuin lumelääkkeellä (3,1 %).

Edellä mainittujen kliinisissä tutkimuksissa ilmaantuneiden haittavaikutusten lisäksi on lääkkeen markkinoille tulon jälkeen tullut tietoon seuraavia hyvin harvinaisia haittavaikutuksia.

Immuunijärjestelmä: yliherkkyys, mukaan lukien anafylaksia

Psyykkiset häiriöt: aggressio, kiihtyneisyys

Hermosto: kouristukset

Silmät: näköhäiriöt

Sydän: sydämentykytykset

Hengityselimistö, rintakehä ja välikarsina: hengenahdistus

Ruoansulatuselimistö: pahoinvointi

Maksa ja sappi: maksatulehdus

Iho ja ihonalainen kudos: angioneuroottinen turvotus, toistopunoittuma (erythema fixum), kutina, ihottuma, urtikaria

Luusto, lihakset ja sidekudos: lihaskipu

Tutkimukset: painon nousu, poikkeavat maksan toimintakokeiden arvot

4.9 Yliannostus

a) Oireet

Yliannostuksen oireita voivat aikuisilla olla väsymys ja lapsilla alkuun kiihtymys ja levottomuus ja sen jälkeen väsymys.

b) Yliannostuksen hoito

Levosetiritsiinille ei ole spesifistä antidoottia.

Yliannostustapauksissa suositellaan oireenmukaista tai tukihoitoa. Mahahuuhtelua tulee harkita, jos lääke on otettu äskettäin. Levosetiritsiini ei poistu tehokkaasti hemodialyysissä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Levosetiritsiini, setiritsiinin (R)-enantiomeeri, on potenti ja selektiivinen perifeeristen H_1 -reseptorien salpaaja.

Sitoutumistutkimuksissa todettiin, että levosetiritsiinillä on voimakas hakuisuus (affiniteetti) ihmisen H_1 -reseptoreihin ($K_i = 3,2 \text{ nmol/l}$). Levosetiritsiinin hakuisuus on kaksinkertainen setiritsiinin hakuisuuteen verrattuna ($K_i = 6,3 \text{ nmol/l}$). Levosetiritsiinin irtoamisen puoliintumisaika H_1 -reseptoreista on $115 \pm 38 \text{ min}$. 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.

Levosetiritsiinin farmakodynaamista aktiivisuutta on tutkittu satunnaistetuissa, kontrolloiduissa tutkimuksissa:

- Tutkimuksessa, jossa verrattiin levosetiritsiinin (5 mg), desloratadiinin (5 mg) ja lumelääkkeen vaikutusta histamiinilla aikaansaatuihin ihopaukamiin ja ihon punoitukseen, levosetiritsiinihoito vähensi 24 tunnin ajan ihopaukamia ja ihon punoitusta merkittävästi desloratadiiniin ja lumelääkkeeseen verrattuna ($p < 0,001$). Vaikutus oli voimakkain ensimmäisen 12 tunnin aikana.

Lumekontrolloiduissa tutkimuksissa, joissa käytettiin allergeenialtistuskammiota jäljittelevää koejärjestelyä, on havaittu levosetiritsiinin (5 mg) vaikutuksen siitepölyn aiheuttamien oireiden hoidossa alkavan tunnin kuluttua lääkkeenotosta.

Levosetiritsiini estää eotaksiinin aiheuttamaa eosinofiilien migraatiota endoteelisolukerroksen läpi

sekä iho- että keuhkosoluissa *in vitro* (Boydenin kammio- ja solukerrostekniikka).

Farmakodynaamisen *in vivo* -tutkimuksen (ihokammiotekniikka) perusteella levosetiritsiiniin (5 mg) 3 tärkeintä estovaikutusta siitepölyn aiheuttamassa reaktiossa ensimmäisten kuuden tunnin aikana olivat: VCAM-1:n vapautumisen esto, verisuonten läpäisevyyden muuttuminen sekä eosinofiilien ilmaantumisen väheneminen (vertailu lumelääkkeeseen, 14 aikuispotilasta).

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

Levosetiritsiiniä (5 mg) tutkittiin 551 aikuispotilaan hoitotutkimuksessa (potilaista 276 sai levosetiritsiiniä) jatkuvan allergisen nuhan hoidossa (oireita vähintään 4 päivänä viikossa ja vähintään 4 peräkkäisen viikon ajan). Potilaat olivat herkistyneet pölypunkille ja heinän siitepölylle. Tulokset osoittivat, että lääke oli kliinisesti ja tilastollisesti merkitsevästi lumelääkettä tehokkaampi oireiden lievittäjä koko 6 kuukautta kestäneen tutkimuksen ajan, kun arvioitiin kaikkien oireiden ns. oiresummaa. Takyfylaksiaa 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.

Lumekontrolloidussa, kliinisessä tutkimuksessa, johon osallistui 166 kroonista idiopaattista urtikariaa sairastavaa potilasta, 85 potilasta sai lumelääkettä ja 81 potilasta 5 mg levosetiritsiiniä kerran päivässä 6 viikon ajan. Levosetiritsiinihoito vähensi merkittävästi kutinaa ensimmäisen viikon ja koko hoitajakson aikana lumelääkkeeseen verrattuna. Levosetiritsiini kohensi myös lumelääkettä enemmän terveyteen liittyvää elämänlaatua Dermatology Life Quality Index:llä arvioituna.

Kroonista idiopaattista urtikariaa tutkittiin urtikarioiden mallina. Koska histamiinin vapautuminen on kausaalinen tekijä taudeissa, joihin liittyy urtikariaa, levosetiritsiiniin odotetaan olevan tehokas oireiden lievittäjä muissakin urtikarioissa kroonisen idiopaattisen urtikarian lisäksi.

Farmakokineettinen / farmakodynaaminen suhde:

Vaikutus histamiinin aiheuttamiin ihoreaktioihin ei korreloi lääkeaineen pitoisuuteen plasmassa.

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

5.2 Farmakokinetiikka

Levosetiritsiinin farmakokineettinen profiili on lineaarinen ja ajasta riippumaton, ja yksilöiden välinen vaihtelu on vähäistä. Farmakokineettinen profiili on sama annettaessa pelkkää enantiomeeriä kuin annettaessa setiritsiiniä. Enantiomeerien muuttumista toiseen muotoon ei ilmene imeytymisen eikä eliminaation aikana.

Imeytyminen:

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

Jakautuminen:

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

Metabolia:

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

Eliminaatio:

Lääkeaineen puoliintumisaika plasmassa on aikuisissa $7,9 \pm 1,9$ tuntia. Laskennallinen kokonaispuhdistuma on 0,63 ml/min/kg. Lääkeaine erittyy 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 % levosetiritsiinistä.

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

Tabletitydin:

mikrokiteinen selluloosa
laktoosimonohydraatti
vedetön kolloidinen piidioksidi
magnesiumstearaatti

Päällyste:

Opadry® Y-1-7000, joka sisältää:
hypromelloosi (E 464)
titaanidioksidi (E 171)
makrogoli 400

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

4 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Läpipainopakkaus alumiini-OPA/alumiini/PVC

Pakkauskoot: 1, 2, 4, 5, 7, 10, 2 x 10, 10 x 10, 14, 15, 20, 21, 28, 30, 40, 50, 60, 70, 90, 100

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

UCB Pharma Oy Finland

Itsehallintokuja 6

02600 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO

16550

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

8.10.2001 / 3.1.2006

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

20.1.2011