

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Xyzal, 0,5 mg/ml suukaudne lahus

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1 ml suukaudset lahust sisaldab 0,5 mg levotsetirisiindivesinikkloriidi.

INN. *Levocetirizinum*

Teadaolevat toimet omavad abiained

0,675 mg metüülparahüdroksübensoaati/ml

0,075 mg propüülparahüdroksübensoaati/ml

0,4 g vedelat maltitooli/ml

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Suukaudne lahus.

Selge ja värvitu lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Levotsetirisiini suukaudne lahus on näidustatud allergilise riniidi (k.a püsiv allergiline riniit) ja urtikaaria sümptomaatiliseks raviks täiskasvanutel ning 2-aastastel ja vanematel lastel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Täiskasvanud ja 12-aastased ning vanemad noorukid:

Soovitav ööpäevane annus on 5 mg (10 ml lahust).

Eakad

Mõõduka kuni raske neerukahjustusega eakatel patsientidel soovitatakse annust korrigeerida (vt allpool *Neerukahjustus*).

Neerukahjustus

Manustamisintervall tuleb määrata individuaalselt, vastavalt neerufunktsioonile. Annuse kohandamisel lähtuda alljärgnevast tabelist. Selle annustamistabeli kasutamiseks on vaja teada patsiendi kreatiiniini kliirensi väärtust (CL_{cr} = ml/min). Kreatiiniini kliirensi (ml/min) saab arvutada seerumi kreatiiniinisalduse (mg/dl) alusel järgnevat valemit kasutades:

$$CL_{cr} = \frac{[140 - \text{vanus}(\text{aastad})] * \text{kehakaal}(\text{kg})}{72 * \text{seerumi kreatiiniinisaldus}(\text{mg/dl})} (* 0,85 \text{ naiste puhul})$$

Annuse kohandamine neerufunktsiooni häiretega patsientidel:

Grupp	Kreatiniini kliirens (ml/min)	Annus ja manustamissagedus
Normaalne	≥80	5 mg 1 kord ööpäevas
Kerge	50...79	5 mg 1 kord ööpäevas
Keskmine	30...49	5 mg iga 2 päeva järel
Raske	<30	5 mg iga 3 päeva järel
Lõppstaadiumis neeruhaigus – dialüüsitavad patsiendid	<10	Vastunäidustatud

Neerukahjustusega lastel tuleb annust kohandada individuaalsest vajadusest lähtuvalt, arvestades patsiendi kreatiniini kliirensit ja kehakaalu. Neerukahjustusega laste kohta konkreetsed andmed puuduvad.

Maksakahjustus

Ainult maksakahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik. Annust soovitatakse kohandada patsientidel, kellel esineb nii maksa- kui neerukahjustus (vt ülalt *Neerukahjustus*).

Lapsed

Lapsed vanuses 6...12 aastat:

Soovitav ööpäevane annus on 5 mg (10 ml lahust).

Lapsed vanuses 2...6 aastat:

Soovitav ööpäevane annus on 2,5 mg, mida manustatakse jagatuna 2 manustamiskorraks, kumbki 1,25 mg (2,5 ml lahust kaks korda ööpäevas).

Kuigi teatud kliiniline teave on saadaval laste kohta vanuses 6 kuud kuni 12 aastat (vt lõigud 4.8, 5.1 ja 5.2) ei ole see küllaldane, et toetada levotsetirisiini manustamist imikutele ja alla 2-aastastele väikelastele (vt ka lõik 4.4).

Manustamisviis

Pakendis on annustamiseks suusüstal. Suusüstlaga mõõdetakse vajalik kogus suukaudset lahust ning valatakse lusikasse või klaasitäis vette. Lahus tuleb sisse võtta suukaudselt vahetult pärast lahjendamist ja seda võib võtta koos toiduga või ilma.

Ravi kestus:

Intermiteeruva allergilise riniidi korral (sümptomid esinevad vähem kui neljal päeval nädalas või kestvusega vähem kui neli nädalat aasta jooksul) sõltub ravi kestus haiguse kulust ja anamneesist; ravi lõpetatakse sümptomite kadumisel ja raviga taasalustatakse sümptomite uuesti ilmunisel. Püsiva allergilise riniidi korral (sümptomid esinevad rohkem kui neljal päeval nädalas või kestvusega enam kui neli nädalat aasta jooksul) on soovitatav pidev ravi kuni allergeeniga kokkupuute lõpuni.

Levotsetirisiini kasutamise kliiniline kogemus piirdub hetkel 6-kuulise raviperioodiga. Kroonilise urtikaaria ja kroonilise allergilise riniidi ravis on tsetirisiini (ratsemaadi) puhul olemas kuni 1-aastane kliiniline kogemus.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine, tsetirisiini, hüdroksüsiini, mis tahes teiste piperasiini derivaatide või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Raske neerukahjustus kreatiniini kliirensiga alla 10 ml/min.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Ettevaatus on vajalik ravimi ja alkoholi kooskasutamisel (vt lõik 4.5).

Xyzal suukaudne lahus sisaldab metüülparahüdroksübensoaati ja propüülparahüdroksübensoaati, mis võivad põhjustada allergilisi reaktsioone (võib olla ka hilisema avaldumisega).

Tuleb olla ettevaatlik patsientide puhul, kellel on epilepsia ja krambioht, kuna levotsetirisiin võib põhjustada krambihoogude süvenemist.

Xyzal suukaudne lahus sisaldab vedelat maltitooli: patsiendid, kellel on harvaesinev pärilik fruktoositalumatus, ei tohi seda ravimit kasutada.

Tuleb olla ettevaatlik patsientide puhul, kellel on soodumus kusepeetusele (näiteks lülisamba kahjustus, prostata hüperplaasia), kuna levotsetirisiin võib suurendada kusepeetuse ohtu.

Antihistamiinid aeglustavad allergia nahateste ja enne nende teostamist on vajalik 3-päevane väljauhteperiood.

Levotsetirisiin-ravi lõpetamisel võib tekkida pruuritus, isegi kui neid sümptomeid enne ravi alustamist ei esinenud. Sümptomid võivad kaduda iseenesest. Mõnedel juhtudel võivad sümptomid olla intensiivsed ning vajalik võib olla ravi taasalustamine. Ravi taasalustamisel peaksid sümptomid kaduma.

Lapsed

Kuigi teatud kliiniline teave on saadaval laste kohta vanuses 6 kuud kuni 12 aastat (vt lõigud 4.8, 5.1 ja 5.2) ei ole see küllaldane, et toetada levotsetirisiin manustamist imikutele ja alla 2-aastastele väikelastele.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Levotsetirisiiniga ei ole koostoimeuuringuid läbi viidud (sh uuringuid CYP3A4 indutseerijatega); uuringud ratsemaatühendi tsetirisiiniga näitasid, et kliiniliselt olulisi koostoimeid (antipüriini, asitromütsiini, tsimetidiini, diasepaami, erütromütsiini, glipisiidi, ketokonasooli ja pseudoefedriinga) ei esine. Korduva manustamise uuringus teofülliiniga (400 mg 1 kord ööpäevas) täheldati tsetirisiin kliirensi vähest langust (16%), samal ajal kui teofülliooni omadused ei muutunud tsetirisiiniga koosmanustamisel.

Korduva manustamise uuringus ritonaviiriga (600 mg 2 korda ööpäevas) ja tsetirisiiniga (10 mg ööpäevas) suurenes tsetirisiin ekspositsioon ligikaudu 40%, samal ajal kui ritonaviiri oma oli pisut muutunud (-11%) seoses tsetirisiin koosmanustamisega.

Toiduga koosmanustamisel ei vähene levotsetirisiin imendumise ulatus, väheneb aga imendumise kiirus.

Tundlikel patsientidel võib tsetirisiin või levotsetirisiin manustamine koos alkoholi või teiste kesknärvisüsteemi pärssivate ainetega põhjustada tähelepanu ja sooritusvõime vähenemist.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Levotsetirisiin kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või on piiratud hulgal (vähem kui 300 raseda andmed). Samas, suur hulk rasedate kohta saadud andmeid (rohkem kui 1000 raseda andmed) tsetirisiin (levotsetirisiin ratsemaat) kohta näitab, et kasutamisel ei esine väärarenguid ega kahjulikku toimet lootele/vastsündinule. Loomkatsed ei näita otsest ega kaudset kahjulikku toimet rasedusele, embrüo/loote arengule, sünnitusele või postnataalsele arengule (vt lõik 5.3).

Levotsetirisiin kasutamist raseduse ajal võib kaaluda kui see on vajalik.

Imetamine

Tsetirisiin (levotsetirisiin ratsemaat) eritub inimese rinnapiima. Seetõttu eritub ka tõenäoliselt

levotsetirisiin rinnapiima kaudu. Levotsetirisiin kõrvaltoimed võivad esineda imetatavatel imikutel. Seetõttu peab olema ettevaatlik levotsetirisiin määramisel imetavatele naistele.

Fertiilsus

Puuduvad kliinilised andmed levotsetirisiin kohta.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Võrdlevad kliinilised uuringud ei ole tõestanud, et levotsetirisiin soovitatud annuse kasutamisel kahjustaks vaimset erksust, reaktsioonikiirust või autojuhtimise võimet.

Siiski võib mõnedel patsientidel ravi ajal levotsetirisiiniga esineda unisust, väsimust ja jõuetust. Seetõttu peavad patsiendid, kes plaanivad autot juhtida, potentsiaalselt ohtlikke tegevusi sooritada või liikuvate mehhanismidega töötada, arvestama, kuidas nad ravile reageerivad.

4.8 Kõrvaltoimed

Kliinilised uuringud

Täiskasvanud ja üle 12-aastased noorukid

12...71-aastaste naiste ja meestega läbi viidud ravimiuuringutes esines vähemalt üks ravimi kõrvaltoime 15,1% levotsetirisiin 5 mg saanud patsientide grupis, võrreldes 11,3%-ga platseebogrupis. Nendest kõrvaltoimetest olid 91,6% kerged kuni keskmise raskusega. Kõrvaltoimete tõttu ravimiuuringutest väljalangemise sagedus oli 1,0% (9/935) levotsetirisiin 5 mg ja 1,8% (14/771) platseebogrupis.

Levotsetirisiin kliinilistes ravimiuuringutes osales 935 patsienti, kes said ravimit soovitatud annuses 5 mg ööpäevas. 1% või suurema esinemissagedusega (sage: $\geq 1/100$ kuni $< 1/10$) täheldati levotsetirisiin 5 mg või platseebo kasutamisel järgmisi kõrvaltoimeid:

Kõrvaltoime eelistermin (WHOART)	Platseebo (n = 771)	Levotsetirisiin 5 mg (n = 935)
Peavalu	25 (3,2%)	24 (2,6%)
Unisus	11 (1,4%)	49 (5,2%)
Suukuivus	12 (1,6%)	24 (2,6%)
Väsimus	9 (1,2%)	23 (2,5%)

Aeg-ajalt (esinemissagedus $\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$) täheldati nõrkust või kõhuvalu.

Unisuse, väsimuse ja nõrkuse esinemissagedus kokku oli suurem (8,1%) levotsetirisiin 5 mg kui platseebo (3,1%) grupis.

Lapsed

Kahes platseebokontrollitud uuringus manustati 159 lapsele, vanuses 6...11 kuud ja 1...6 aastat, levotsetirisiin annuses vastavalt 1,25 mg ööpäevas kahe nädala jooksul ja 1,25 mg kaks korda ööpäevas. Teatatud kõrvaltoimete esinemissageduse erinevus oli 1% või rohkem vastavalt levotsetirisiin või platseebo puhul.

Organsüsteemi klass ja eelistermin	Platseebo (n=83)	Levotsetirisiin (n=159)
<i>Seedetrakti häired</i>		
Diarröa	0	3 (1,9%)
Oksendamine	1 (1,2%)	1 (0,6%)
Kõhukinnisus	0	2 (1,3%)
<i>Närvisüsteemi häired</i>		
Somnolentsus	2 (2,4%)	3 (1,9%)
<i>Psühhiaatrilised häired</i>		
Unehäired	0	2 (1,3%)

Topeltpimedas platseebokontrollitud uuringus manustati 243 lapsele vanuses 6...12 aastat 5 mg levotsetirisiini ööpäevas erineva perioodi vältel (alla 1 nädala...13 nädalat). Teatatud kõrvaltoimete esinemissageduse erinevus oli 1% või rohkem vastavalt levotsetirisiini või platseebo puhul:

Eelistermin	Platseebo (n=240)	Levotsetirisiin 5mg (n=243)
Peavalu	5 (2,1%)	2 (0,8%)
Somnolentsus	1 (0,4%)	7 (2,9%)

Pöörake tähelepanu märkusele, et kuigi on avaldatud kliinilisi andmeid (vt lõigud 4.2 ja 4.4) 6 kuu...12-aastaste laste kohta, ei ole andmeid piisavalt, et soovitada selle ravimi manustamist imikutele ja alla 2-aastastele väikelastele.

Turuletulekujärgne kogemus

Turuletulekujärgsed kõrvaltoimed on märgitud organsüsteemi klasside ja esinemissageduse järgi. Esinemissagedus on defineeritud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

- Immuunsüsteemi häired:
Teadmata: ülitundlikkus, k.a anafülaksia
- Ainevahetus- ja toitumishäired:
Teadmata: suurenenud söögiisu
- Psühhiaatrilised häired:
Teadmata: agressiivsus, agiteeritus, hallutsinatsioonid, depressioon, unetus, suitsidaalsed mõtted, õudusunenäod
- Närvisüsteemi häired:
Teadmata: krampid, paresteesia, pearinglus, minestamine, treemor, düsgeusia
- Kõrva ja labürindi kahjustused:
Teadmata: vertiigo
- Silma kahjustused:
Teadmata: nägemishäired, hägune nägemine, okulogüratsioon
- Südame häired:
Teadmata: palpitatsioonid, tahhükardia
- Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired:
Teadmata: düspnoe
- Seedetrakti häired:
Teadmata: iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus
- Maksa ja sapiteede häired:
Teadmata: hepatiit
- Neerude ja kuseteede häired:
Teadmata: düsuuria, kusepeetus
- Naha ja nahaaluskoe kahjustused:
Teadmata: angioneurootiline ödeem, kindla ravimi poolt põhjustatud lööve, pruuritus, lööve, urtikaaria
- Lihas-skeleti ja sidekoe kahjustused:
Teadmata: müalgia, artralgia
- Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid
Teadmata: turse
- Uuringud:
Teadmata: kehakaalu suurenemine, muutused maksafunktsiooni näitavates analüüsides.

Metüülparahüdroksübensoaat ja propüülparahüdroksübensoaat võivad tekitada allergilisi reaktsioone (võib olla ka hilisema avaldumisega).

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Pärast ravi lõpetamist levotsetirisiiniga on teatatud pruuritusest.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

Üleannustamise sümptomiteks täiskasvanutel võib olla unisus. Lastel võivad ilmned esmalt ärevus ja rahutus, millele järgneb unisus.

Üleannustamise ravi

Spetsiifiline antidoot levotsetirisiinile puudub.

Üleannustamise korral on soovitatav rakendada sümptomaatilist või toetavat ravi. Maoloputust võiks teha vahetult pärast ravimi sissevõtmist. Levotsetirisiin ei ole hemodialüüsitav.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Antihistamiinsed ained süsteemseks kasutamiseks, piperasiini derivaadid
ATC-kood: R06AE09

Toimemehhanism

Levotsetirisiin, tsetirisiini (R)-enantiomeer, on tugevatoimeline ja selektiivne perifeersete H₁-retseptorite antagonist.

Seonduvuse uuringud näitasid, et levotsetirisiinil on suur afiinsus inimese H₁-retseptorite suhtes (K_i = 3,2 nanomooli/l). Levotsetirisiini afiinsus on 2 korda suurem kui tsetirisiinil (K_i = 6,3 nanomooli/l). Levotsetirisiin eraldub H₁-retseptoritest poolväärtusajaga 115 ± 38 min. 4 tundi pärast ühekordset manustamist on levotsetirisiini retseptorite seotus 90% ja 24 tunni möödudes 57%.

Tervete vabatahtlikega teostatud farmakodünaamika uuringud näitavad, et poole väiksema annuse puhul on levotsetirisiini aktiivsus võrreldav tsetirisiini omaga, nii toimes nahale kui ninas.

Farmakodünaamilised toimed

Levotsetirisiini farmakodünaamilist aktiivsust on uuritud randomiseeritud kontroll-uuringutes.

Võrreldes uuringus levotsetirisiini 5 mg, desloratadiini 5 mg ja platseeboravimi toimet histamiin-indutseeritud lööbe puhul, siis levotsetirisiini ravi vähendas oluliselt lööbe teket, (p<0,001) võrreldes platseebo ja desloratadiiniga, ravimi toime oli suurim esimesel 12 tunnil ja kestis 24 tundi.

Õietolmuallergia sümptomite korral katsemudelil platseeboga kontrollitud uuringutes on 5 mg levotsetirisiini toime algust täheldatud 1 tund pärast ravimi manustamist.

In vitro uuringud (Boyden'i kambrid ja rakukihtide tehnikad) näitavad, et levotsetirisiin pärsib eotaksiini poolt indukseeritud eosinofiilide transendoteliaalset migratsiooni läbi naha- ja kopsurakkude. Farmakodünaamika eksperimentaaluuring 14-1 täiskasvanud patsiendil *in vivo* (nahakambritehnika) näitas 5 mg levotsetirisiini manustamisel kolme põhilist inhibeerivat toimet esimese 6 tunni jooksul pärast õietolmust põhjustatud reaktsiooni võrreldes platseeboga: VCAM-1 vabanemise inhibeerimine,

veresoonte permeaabluse muutmine ja eosinofiilide haaratuse vähendamine.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Levotsetirisiini efektiivsust ja ohutust on näidatud mitmetes sesoonset, perenniaalset allergilist riniiti või püsivat allergilist riniiti põdevate täiskasvanud patsientidega läbiviidud topeltpimedates, platseeboga kontrollitud kliinilistes uuringutes. Levotsetirisiin vähendas oluliselt allergilise riniidi sümptomeid, kaasa arvatud nasaalset obstruktsiooni mõnedes uuringutes.

6-kuuline kliiniline uuring 551 täiskasvanud patsiendiga (k.a 276 levotsetirisiiniga ravitud patsienti), kes põdesid püsivat allergilist riniiti (sümptomid esinevad 4 päeval nädalas vähemalt 4 järjestikuse nädala vältel) ja olid tundlikud kodutolmulestadele ning õietolmule, näitas, et 5 mg levotsetirisiini oli allergilise riniidi sümptomite koguskoori leevendamisel kogu ravikuuri vältel kliiniliselt ja statistiliselt oluliselt tugevama toimega kui platseebo, kusjuures ilma tahhüfülaksiata. Kogu uuringuperioodi vältel parandas levotsetirisiin oluliselt patsientide elukvaliteeti.

Platseebokontrollitud kliinilises uuringus osales 166 kroonilise idiopaatilise urtikaariaga patsienti, kellest 85 patsienti raviti platseeboravimiga ja 81 patsienti raviti 5 mg levotsetirisiiniga üks kord ööpäevas 6 nädala jooksul. Platseeboravimiga võrreldes vähendas levotsetirisiin oluliselt kiheluse ägedust esimesel nädalal ja kogu perioodi vältel. Samuti parandas levotsetirisiin, võrreldes platseeboravimiga, enam terviseiga seotud elukvaliteeti dermatoloogia elukvaliteedi indeksi alusel.

Urtikaariliste seisundite mudelina kasutati uuringutes kroonilist idiopaatilist urtikaariat. Kuna histamiini vabanemine on urtikaariliste haiguste põhjustajaks, siis eeldati, et levotsetirisiin pakub sümptomaatilist leevendust lisaks kroonilise idiopaatilise urtikaariale ka teiste urtikaariliste seisundite puhul.

EKG-s ei põhjustanud levotsetirisiin olulist toimet QT-intervallile.

Lapsed

Levotsetirisiini tablettide pediaatrilist ohutust ja efektiivsust on uuritud kahes platseebokontrollitud kliinilises uuringus lastel vanuses 6...12 aastat, kelle diagnoosiks oli vastavalt sesoonne ja perenniaalne allergiline riniit. Mõlemas uuringus parandas levotsetirisiin oluliselt sümptomeid ja tõstis elukvaliteeti.

Mitmed lühi- või pikaajalised kliinilised ohutusuurinud on läbi viidud alla 6-aastastel lastel:

- üks kliiniline uuring, kus 29 allergilise riniidiga last (2...6-aastased) raviti levotsetirisiiniga annuses 1,25 mg kaks korda ööpäevas 4 nädala jooksul
- üks kliiniline uuring, kus 114 allergilise riniidi või kroonilise idiopaatilise urtikaariaga last (1...5-aastased) raviti levotsetirisiiniga annuses 1,25 mg kaks korda ööpäevas 2 nädala jooksul
- üks kliiniline uuring, kus 45 allergilise riniidi või kroonilise idiopaatilise urtikaariaga last (6...11-kuused) raviti levotsetirisiiniga annuses 1,25 mg üks kord ööpäevas 2 nädala jooksul
- üks pikaajaline (18 kuud) kliiniline uuring 255 atoopiaga patsiendiga (12...24-kuused kaasamise ajal), keda raviti levotsetirisiiniga.

Ohutusprofiil oli sarnane lühiajaliste uuringutega, mis viidi läbi 1...5-aastaste lastega.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Levotsetirisiini farmakokineetika on lineaarne, annusest ja ajast sõltumatu ning väikeste varieeruvustega patsientide vahel. Farmakokineetiline profiil on ühesugune ravimi manustamisel üksiku enantiomeerina või tsetirisiinina. Ühe enantiomeeri muutumist teiseks ravimi imendumisel ja eliminatsioonil pole täheldatud.

Imendumine

Pärast suu kaudu manustamist imendub levotsetirisiin kiiresti ja ulatuslikult. Täiskasvanutel saabub

maksimaalne kontsentratsioon plasmas 0,9 tundi pärast manustamist. Püsikontsentratsioon saabub 2 päeva pärast. Tüüpiliselt on maksimaalne kontsentratsioon pärast 5 mg ühekordset üks kord ööpäevas manustamist 270 nanogrammi/ml ja pärast 5 mg korduvat manustamist üks kord ööpäevas 308 nanogrammi/ml. Imendumise ulatus ei sõltu annusest ja seda ei mõjuta toit, ent maksimaalne kontsentratsioon väheneb ja saabub hiljem.

Jaotumine

Kudedesse jaotumise kohta inimestel andmed puuduvad, samuti ka levotsetirisiini tungimise kohta läbi hematoentsefaalbarjääri. Rottidel ja koertel on kõige kõrgem kontsentratsioon kudedest leitud maksas ja neerudes, kõige madalam aga kesknärvisüsteemis.

Inimesel on levotsetirisiini seondumus plasmavalkudega 90%. Levotsetirisiini jaotumine on piiratud, kuna jaotusruumala on 0,4 l/kg.

Biotransformatsioon

Inimestel metaboliseerub vähem kui 14% levotsetirisiini annusest ning seetõttu on geneetilisest polümorfismist või ensüümiinhibiitorite samaaegselt kasutamisest tulenevad erinevused ebaolulised. Metabolism toimub aromaatses oksüdatsiooni, N- ja O-dealküülimise ning tauriinkonjugatsiooni teel. Dealküülimist vahendab peamiselt CYP3A4, samal ajal kui aromaatses oksüdatsioonis osaleb mitmeid ja/või kindlakstegemata CYP isoensüüme. Levotsetirisiin ei mõjutanud CYP isoensüümide 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ja 3A4 aktiivsust kontsentratsioonide juures, mis on tunduvalt suuremad 5 mg suukaudse annuse manustamise järgselt saavutatud maksimaalsetest kontsentratsioonidest. Piiratud metabolismi ja metaboolse inhibeeriva toime puudumise tõttu ei ole tõenäolised levotsetirisiini koostoimed teiste ainetega või vastupidi.

Eritumine

Plasma poolväärtusaeg täiskasvanutel on $7,9 \pm 1,9$ tundi. Väikestel lastel on poolväärtusaeg lühem. Keskmine näiv kogukliirens täiskasvanutel on 0,63 ml/min/kg. Levotsetirisiin ja metaboliidid erituvad põhiliselt uriiniga (keskmiselt 85,4% annusest). Roojaga eritub vaid 12,9% annusest. Levotsetirisiin eritub nii glomerulaarfiltratsiooni kui aktiivse tubulaarsekretsiooni teel.

Erirühmad

Neerukahjustus

Levotsetirisiini kliirens on korrelatsioonis kreatiniini kliirensiga. Seetõttu on mõõduka ja raske neerukahjustusega patsientidel soovitatav korrigeerida levotsetirisiini manustamisintervalli kreatiniini kliirensi alusel. Anuuriaga lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel on kogukliirens vähenenud ligikaudu 80% võrreldes tervete katseisikutega. Standardse 4-tunnise hemodialüüsi protseduuri käigus eemaldati organismist <10% levotsetirisiinist.

Lapsed

Pediaatrilise farmakokineetilise kliinilise uuringu (5 mg levotsetirisiini ühekordse annuse suukaudne manustamine 14 lapsele vanuses 6...11 aastat, kehakaaluga 20...40 kg) tulemused näitasid, et C_{max} ja AUC väärtused olid 2 korda kõrgemad võrreldes risturingu tulemustega tervetel täiskasvanutel. Pediaatrilistel patsientidel oli keskmine C_{max} 450 ng/ml, ilmnis keskmiselt 1,2 tunni jooksul, kehakaalule normaliseeritud, üldine kliirens oli 30% suurem ja eritumise poolväärtusaeg 24% lühem, võrreldes täiskasvanutega. Alla 6-aastastel lastel ei ole läbi viidud spetsiaalseid farmakokineetilisi uuringuid. Retrospektiivne populatsiooni farmakokineetiline uuring viidi läbi 323 osalejaga (181 last vanuses 1...5 aastat, 18 last vanuses 6...11 aastat ja 124 täiskasvanut vanuses 18...55 aastat), kellele manustati ühekordne või mitmekordne levotsetirisiini annus 1,25...30 mg. Selle uuringu andmed viitasid, et üks kord ööpäevas 1,25 mg annuse manustamisel 6 kuu...5-aastastele lastele on plasmakontsentratsiooni väärtused eeldatavalt sarnased täiskasvanutel saavutatuga, kellele manustati üks kord ööpäevas 5 mg.

Eakad

Eakate patsientide kohta on farmakokineetilisi andmeid piiratud. Uuringu (manustati 1 kord ööpäevas suukaudselt 30 mg levotsetirisiini 6 päeva jooksul 9 eakale patsiendile vanuses 65...74 aastat)

tulemused viitavad ligikaudu 33% madalamale üldkliirensile võrreldes nooremate täiskasvanutega. Ratseemilise tsetirisiini dispositsioon on näidanud, et see on sõltuv pigem neerufunktsioonist kui vanusest. Sama leid kehtib ka levotsetirisiini kohta, kuna nii levotsetirisiin kui ka tsetirisiin erituvad valdavalt uriiniga. Seetõttu tuleb eakatel patsientidel levotsetirisiini annust kohandada vastavalt neerufunktsioonile.

Sugu

Võimalikku soolist toimet farmakokineetikale hinnati 77 patsiendil (40 meest ja 37 naist). Poolväärtusaeg oli kergelt lühem naistel ($7,08 \pm 1,72$ tundi) võrreldes meestega ($8,62 \pm 1,84$ tundi); samas oli kehakaalul põhinev oraalne kliirens naistel ($0,67 \pm 0,16$ ml/min/kg) sarnane meestele ($0,59 \pm 0,12$ ml/min/kg). Samad päevaannused ja annustamiskeemid on kohandatavad normaalse neerufunktsiooniga meestele ja naistele.

Rass

Rassi toimet levotsetirisiinile pole uuritud. Kuna levotsetirisiin eritatakse peamiselt neerude kaudu ja kuna puuduvad olulised rassilised erinevused kreatiniini kliirensi osas, siis arvatakse, et levotsetirisiini farmakokineetilised omadused ei erine erinevate rasside lõikes. Ratseemilise tsetirisiini rassilisi kineetilisi erinevuseid pole täheldatud.

Maksakahjustus

Levotsetirisiini farmakokineetikat maksakahjustusega patsientidel pole uuritud. Kroonilise maksahaigusega (hepatotsellulaarne, kolestaatiline ja biliaarne tsirroos) patsientidele manustati ühekordselt 10 või 20 mg ratseemilise tsetirisiini ühendit ja neil täheldati poolväärtusaja 50% tõusu koos kliirensi vähenemisega 40%, võrreldes tervete vabatahtlikega.

Farmakokineetika/farmakodünaamika suhe

Toime histamiinist põhjustatud nahareaktsioonidele ei ole seotud plasmakontsentratsiooniga.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse, kantserogeense toime ja reproduktsioonitoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Naatriumatsetaattriühüdraat (pH reguleerimiseks)

Jää-äädikhape (pH reguleerimiseks)

Metüülparahüdroksübensoaat (E218)

Propüülparahüdroksübensoaat (E216)

Glütserool 85%

Vedel maltitool (E965)

Naatriumsahhariin

Tutti frukti maitseaine sisaldab:

triatsetiin (E1518)

bensaldehüüd

apelsiniõli

vanilliin

etüülbutüraat

apelsiniõli kontsentraat

isoamüülatsetaat

allüülheksanoat

gammaundekalaktoon

tsitraal

geraniool
tsitronellool
alfa-tokoferool (E307)
Puhastatud vesi

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.

Pärast esmast avamist: 3 kuud.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Kartongkarbis on tüüp III merevaigukollane klaaspudel, suletud polüpropüleenist lastekindla keermestatud turvakorgiga, samuti on karbis 10 ml (gradueeritud 0,25 ml kaupa) suusüstal (polüetüleenist, polüstüreenist).

Pakendi suurused: 75 ml, 150 ml ja 200 ml.
Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

UCB Pharma Oy Finland
Bertel Jungin aukio 5
02600 Espoo
Soome

8. MÜÜGILOA NUMBER

517606

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 16.06.2006
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 06.01.2015

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

juuni 2018