

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Xyzal, 5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 5 mg levotsetirisiindivesinikkloriidi INN. *Levocetirizinum*.

Teadaolevat toimet omav abiaine: tablett sisaldab 63,5 mg laktoosmonohüdraati. Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Valge või kahvatuvalge ovaalne õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on markeering Y.

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

Allergilise riniidi (k.a püsiv allergiline riniit) ja urtikaaria sümptomaatiline ravi.

#### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Õhukese polümeerikattega tablett tuleb sisse võtta suu kaudu ning koos vedelikuga tervelt alla neelata. Ravimit võib manustada söögiaegadest sõltumatult. Ööpäevane annus soovitatakse sisse võtta korraga.

2...6-aastastele lastele ei ole võimalik annuseid kohandada õhukese polümeerikattega tablettidega. Soovitav on kasutada levotsetirisiini pediaatrilist ravimvormi.

Levotsetirisiini ei soovitata manustada imikutele ja alla 2-aastastele väikelastele andmete puudumise tõttu selle vanusegrupi kohta.

*Lapsed vanuses 6...12 aastat*

Soovitav ööpäevane annus on 5 mg (1 õhukese polümeerikattega tablett).

*Täiskasvanud ja 12-aastased ning vanemad noorukid*

Soovitav ööpäevane annus on 5 mg (1 õhukese polümeerikattega tablett).

*Eakad patsiendid*

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

*Neerukahjustusega täiskasvanud patsiendid*

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

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

Annuse kohandamine neerufunktsiooni häiretega patsientidel:

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

#### *Neerukahjustusega pediaatrilised patsiendid*

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

#### *Maksakahjustusega patsiendid*

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

#### Ravi kestus

Intermiteeruva allergilise riniidi korral (sümptomid esinevad <4 päeval nädalas või kestvusega vähem kui 4 nädalat) sõltub ravi kestus haiguse kulust ja anamneesist; ravi lõpetatakse sümptomite kadumisel ja raviga taasalustatakse sümptomite uuesti ilmnemisel. Püsiva allergilise riniidi korral (sümptomid >4 päeval nädalas ja kestvusega enam kui 4 nädalat) on soovitatav pidev ravi kuni allergeeniga kokkupuute lõpuni. Levotsetirisiin 5 mg õhukese polümeerikattega tablettide kasutamise kliiniline kogemus piirdub hetkel 6-kuulise raviperioodiga. Kroonilise urtikaaria ja kroonilise allergilise riniidi ravis on ratsemaadi puhul olemas kuni 1-aastane kliiniline kogemus.

### **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus levotsetirisiin, teiste piperasiini derivaatide või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Raske neerukahjustusega patsiendid, kelle kreatiniini kliirens on alla 10 ml/min.

### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

Õhukese polümeerikattega tablette ei soovitata kasutada alla 6-aastastel lastel, kuna see ravimvorm ei võimalda annuse kohandamist. Soovitatav on kasutada levotsetirisiin pediaatrilisi ravimvorme.

Ettevaatust ravimi ja alkoholi kooskasutamisel (vt lõik 4.5).

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

Seda ravimit ei tohi kasutada patsiendid, kellel on harvaesinev pärilik galaktoositalumatus, laktaasidefitsiit või glükoosi-galaktoosi malabsorptsioon.

### **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, pseudoefedriini, tsimetidiini, ketokonasooli, erütromütsiini, asitromütsiini, glipisiidi ja diasepaamiga)

ei esine. Korduva manustamise uuringus teofülliiniga (400 mg 1 kord ööpäevas) täheldati tsetirisiini kliirensi vähest langust (16%), samal ajal kui teofülliooni omadused ei muutunud tsetirisiiniga koosmanustamisel.

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

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

Tundlikel patsientidel võib tsetirisiini või levotsetirisiini manustamine koos alkoholi või teiste kesknärvisüsteemi pärssivate ainetega avaldada mõju kesknärvisüsteemile, kuigi tsetirisiini ratsemaadi puhul on demonstreeritud, et see ei potentsi alkoholi toimet.

#### 4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Puuduvad kliinilised andmed levotsetirisiini rasedusaegse kasutamise kohta. Loomkatsed ei näita otseselt ega kaudset kahjulikku toimet rasedusele, embrüo/loote arengule, sünnitusele või postnataalsele arengule. Ravimi määramisel rasedatele või imetavatele naistele peab olema ettevaatlik.

#### 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 esineda Xyzal-ravi ajal unisust, väsimust ja jõuetust. Seetõttu, patsiendid, kes plaanivad autot juhtida, potentsiaalselt ohtlikke tegevusi sooritada või liikuvate mehhanismidega töötada, peavad arvestama, kuidas nad ravile reageerivad.

#### 4.8 Kõrvaltoimed

##### Kliinilised uuringud

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

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

Kõrvaltoime (WHOART)	Platsebo (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 platsebo (3,1%) grupis.

##### Lapsed

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

<b>Organsüsteemi klass ja sümptom</b>	<b>Platseebo (n=83)</b>	<b>Levotsetirisiin (n=159)</b>
<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 levotsetirisiin päevas erineva perioodi vältel (alla 1 nädala...13 nädalat). Teatatud kõrvaltoimete esinemissageduse erinevus oli 1% või rohkem vastavalt levotsetirisiin või platseebo puhul:

<b>Kõrvaltoime</b>	<b>Platseebo (n=240)</b>	<b>Levotsetirisiin 5 mg (n=243)</b>
Peavalu	5 (2,1%)	2 (0,8%)
Somnolentsus	1 (0,4%)	7 (2,9%)

#### 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 anafülaktiline šokk

#### *Ainevahetus- ja toitumishäired:*

Teadmata: suurenenud söögiisu

#### *Psühhiaatrilised häired:*

Teadmata: agressiivsus, agiteeritus, hallutsinatsioon, depressioon, insomnia, suitsidaalsed mõtted

#### *Närvisüsteemi häired:*

Teadmata: krampid, paresteesia, peeringlus, minestamine, treemor, düsgeusia

#### *Kõrva ja labürindi kahjustused:*

Teadmata: vertiigo

#### *Silma kahjustused:*

Teadmata: nägemishäired, hägune nägemine

#### *Südame häired:*

Teadmata: palpitatsioonid, tahhükardia

#### *Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired:*

Teadmata: düspnoe

#### *Seedetrakti häired:*

Teadmata: iiveldus, oksendamine

#### *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

#### *Lihaskoe ja sidekoe kahjustused:*

Teadmata: müalgia

#### *Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid:*

Teadmata: turse

#### *Uuringud:*

Teadmata: kehakaalu suurenemine, muutused maksafunktsiooni näitavates analüüsides.

## 4.9 Üleannustamine

### Sümptomid

Üleannustamise sümptomiteks täiskasvanutel võivad olla unisus ning lastel esmalt ärevus ja rahutus, millele järgneb unisus.

### Üleannustamise ravi

Spetsiifiline antidoot levotsetirisiinile puudub.

Üleannustamise korral on soovitatav rakendada sümptomaatilist või toetavat ravi. Maoloputus tuleks 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

Levotsetirisiin, tsetirisiin (R)-enantiomeer, on tugevatoimeline ja selektiivne perifeersete H<sub>1</sub>-retseptorite antagonist.

Seonduvuse uuringud näitasid, et levotsetirisiinil on suur afiinsus inimese H<sub>1</sub>-retseptorite suhtes (K<sub>i</sub>=3,2 nanomooli/l). Levotsetirisiin afiinsus on 2 korda suurem kui tsetirisiinil (K<sub>i</sub>=6,3 nanomooli/l). Levotsetirisiin eraldub H<sub>1</sub>-retseptoritest poolväärtusajaga 115 ± 38 min. 4 tundi pärast ühekordset manustamist on levotsetirisiin retseptorite seotus 90% ja 24 tunni möödudes 57%. Tervete vabatahtlikega teostatud farmakodünaamika uuringud näitavad, et poole väiksema annuse puhul on levotsetirisiin aktiivsus võrreldav tsetirisiin omaga (nii toimes nahale kui ninas).

Levotsetirisiin farmakodünaamilist aktiivsust on uuritud randomiseeritud kontroll-uuringutes:

Võrreldes uuringus levotsetirisiin 5 mg, desloratadiini 5 mg ja platseeboravimi toimet histamiin-indutseeritud lööbe puhul, siis levotsetirisiin 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 levotsetirisiin toime algust täheldatud 1 tund pärast ravimi manustamist.

*In vitro* uuringud (Boydeni kambrid ja rakukihtide tehnikad) näitavad, et levotsetirisiin pärsib eotaksiini poolt indukseeritud eosinofiilide transendoteliaalset migratsiooni läbi naha- ja kopsurakkude. Farmakodünaamika eksperimentaaluurings 14-1 täiskasvanud patsiendil *in vivo* (nahakambritehnika) näitas 5 mg levotsetirisiin 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.

Levotsetirisiin efektiivsust ja ohutust on näidatud mitmetes sesoonset, perenniaalset allergilist riniiti või püsivat allergilist riniiti põdevate täiskasvanud patsientidega läbiviidud topelpimedates, 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) ning olid tundlikud kodutolmulestadele ning õietolmule, näitas, et 5 mg levotsetirisiin oli allergilise riniidi sümptomite koguskooi leevendamisel kogu ravikuuri vältel kliiniliselt ja statistiliselt oluliselt tugevama toimega kui platseebo, kusjuures ilma tahhüfülaksiata. Kogu uuringuperioodi vältel parandas levotsetirisiin oluliselt patsientide elukvaliteeti.

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- ja pikaajalised kliinilised ohutusuuringud on läbi viidud alla 6-aastastel lastel:

- 1 kliiniline uuring, kus 29 allergilise riniidiga last (2...6-aastased) raviti levotsetirisiiniga annuses 1,25 mg kaks korda päevas 4 nädala jooksul
- 1 kliiniline uuring, kus 114 allergilise riniidi või kroonilise idiopaatilise urtikaariaga last (1...5-aastased) raviti levotsetirisiiniga annuses 1,25 mg kaks korda päevas 2 nädala jooksul
- 1 kliiniline uuring, kus 45 allergilise riniidi või kroonilise idiopaatilise urtikaariaga last (6...11-kuused) raviti levotsetirisiiniga annuses 1,25 mg üks kord päevas 2 nädala jooksul
- 1 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.

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

#### Farmakokineetika/farmakodünaamika suhe:

Toime histamiinist põhjustatud nahareaktsioonidele ei ole seotud plasmakontsentratsiooniga.

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

## **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 (sisaldab nii L- kui D-enantiomeeri). Ühe enantiomeeri muutumist teiseks ravimi imendumisel ja eliminatsioonil pole täheldatud.

#### Imendumine

Pärast suu kaudu manustamist imendub levotsetirisiin kiiresti ja ulatuslikult. Maksimaalne kontsentratsioon plasmas saabub 0,9 tundi pärast manustamist. Püsikontsentratsioon saabub 2 päeva pärast. Maksimaalne kontsentratsioon on tüüpiliselt 270 nanogrammi/ml ja 308 nanogrammi/ml vastavalt pärast 5 mg annuse ühekordset või korduvat manustamist üks kord päevas. 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. Levotsetirisiini seonduvus inimese plasmavalkudega on 90%. Levotsetirisiini jaotumine on piiratud, kuna jaotusmaht on 0,4 l/kg.

#### Biotransformatsioon

Inimestel metaboliseerub vähem kui 14% levotsetirisiini annusest ning seetõttu on geneetilisest polümorfismist või ensüümiinhibiitorite samaaegsest tarvitamisest tulenevad erinevused ebaolulised.

Metabolism toimub aromaatses oksüdatsioonis, 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 levotsetirisiiniga koostoimed teiste ainetega ja vastupidi.

### Eritumine

Plasma poolväärtusaeg täiskasvanutel on  $7,9 \pm 1,9$  tundi. Keskmine kogukliirens 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.

### Neerukahjustus

Levotsetirisiiniga kliirens on korrelatsioonis kreatiniini kliirensiga. Seetõttu on keskmise raskusega ja raske neerukahjustusega patsientidel soovitatav korrigeerida levotsetirisiiniga 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 levotsetirisiiniga 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 ristuuringu tulemustega tervetel täiskasvanutel. Pediaatrilistel patsientidel oli keskmine  $C_{max}$  450 ng/ml, ilmnes keskmiselt 1,2 tunni jooksul, kehakaal normaliseerus, 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 324 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 levotsetirisiiniga 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 levotsetirisiiniga 6 päeva jooksul 9 eakale patsiendile vanuses 65...74 aastat) tulemused viitavad ligikaudu 33% madalamale üldkliirensile võrreldes nooremate täiskasvanutega. Ratseemilise tsetirisiiniga dispositsioon on näidanud, et see on sõltuv pigem neerufunktsioonist kui vanusest. Sama leid kehtib ka levotsetirisiiniga, kuna nii levotsetirisiin kui ka tsetirisiin erituvad valdavalt uriiniga. Seetõttu tuleb eakatel patsientidel levotsetirisiiniga 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 annustamisskeemid on kohandatavad normaalse neerufunktsiooniga meestele ja naistele.

### Rass

Rassi toimet levotsetirisiiniga pole uuritud. Kuna levotsetirisiin eritatakse peamiselt neerude kaudu ja kuna puuduvad olulised rassilised erinevused kreatiniini kliirensi osas, siis arvatakse, et levotsetirisiiniga farmakokineetilised omadused ei erine erinevate rasside lõikes. Ratseemilise tsetirisiiniga 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.

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

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

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Tableti sisu:

Mikrokristalne tselluloos

Laktoosmonohüdraat

Kolloidne veevaba ränidioksiid

Magneesiumstearaat

Tableti kate:

Opadry® Y-1-7000, mis koosneb järgmistest komponentidest:

Hüpromelloos (E464)

Titaandioksiid (E171)

Makrogool 400

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

4 aastat.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Alumiinium – OPA/alumiinium/PVC blister

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

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Erinõuded puuduvad.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

UCB Pharma Oy Finland

Itsehallintokuja 6

FI-02600 Espoo



Soome

**8. MÜÜGILOA NUMBER**

429903

**9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 26.08.2005

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 28.03.2011

**10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

**Ravimiametis kinnitatud** veebruaris 2013