

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 levotsetirisiindivesinikloriidi.

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 *Neerukahjustusega patsiendid*).

Neerukahjustusega patsiendid

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.

Maksakahjustusega patsiendid

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

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 <4 päeval nädalas või kestvusega vähem kui 4 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 >4 päeval nädalas ja kestvusega enam kui 4 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, teiste piperasiini derivaatide või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetete suhtes.

Raske neerukahjustusega patsiendid, kelle kreatiniini kliirens on 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).

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 lüüsimba kahjustus, prostata hüperplaasia), kuna levotsetirisiin võib suurendada kusepeetuse ohtu.

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 avaldada mõju kesknärvisüsteemile, kuigi tsetirisiin ratsemaadi puhul on näidatud, et see ei potentseeri alkoholi toimet.

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 vääringuid ega kahjulikke 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 patsiendid, kes plaanivad autot juhtida, potentsiaalselt ohtlikke tegevusi sooritada või liikuvate mehhanismidega töötada, peavad 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.

Levotsetirisiini 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, levotsetirisiini 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 levotsetirisiini või platseebo puhul.

Organsüsteemi klass ja eelistermin	Platseebo (n=83)	Levotsetirisiin (n=159)
<i>Seedetrakti häired</i>		
Diarröa	0	3 (1,9%)
Oksendamise	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
- Närvisüsteemi häired:
Teadmata: krampid, paresteesia, pearinglus, minestamine, treemor, düsgeusia
- Kõrva ja labürindi kahjustused:
Teadmata: vertiigo
- Silma kahjustused:
Teadmata: nägemishäired, hägune nägemine
- Südame häired:
Teadmata: palpatsioonid, 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).

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloo 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 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. 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, tsetirisiin (R)-enantiomeer, on tugevatoimeline ja selektiivne perifeersetes H₁-retseptorite antagonist.

Seonduvuse uuringud näitasid, et levotsetirisiinil on suur afiinsus inimese H₁-retseptorite suhtes (K_i = 3,2 nanomooli/l). Levotsetirisiinil 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 levotsetirisiinil retseptorite seotus 90% ja 24 tunni möödudes 57%.

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

Farmakodünaamilised toimed

Levotsetirisiinil farmakodünaamilist aktiivsust on uuritud randomiseeritud kontroll-uuringutes:

Võrreldes uuringus levotsetirisiinil 5 mg, desloratadiinil 5 mg ja platseeboravimi toimet histamiinindutseeritud lööbe puhul, siis levotsetirisiinil 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 levotsetirisiinil toime algust täheldatud 1 tund pärast ravimi manustamist.

In vitro uuringud (Boyden'i kambrid ja rakukihtide tehnikad) näitavad, et levotsetirisiinil pärssib eotaksiini poolt indutseeritud eosinofiilide transendoteliaalset migratsiooni läbi naha- ja kopsurakkude. Farmakodünaamika eksperimentaaluurings 14-1 täiskasvanud patsiendil *in vivo* (nahakambritehnika) näitas 5 mg levotsetirisiinil manustamisel kolme põhilist inhibeerivat toimet esimese 6 tunni jooksul pärast õietolmu põhjustatud reaktsiooni võrreldes platseeboga: VCAM-1 vabanemise inhibeerimine, veresoonte permeaabluse muutmine ja eosinofiilide haaratuse vähendamine.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Levotsetirisiinil efektiivsust ja ohutust on näidatud mitmetes sesoonses, perenniaalses allergilises riniidis või püsivas allergilises riniidis põdevate täiskasvanud patsientidega läbiviidud topeltpimedates, platseeboga kontrollitud kliinilistes uuringutes. Levotsetirisiinil 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 riniidi (sümptomid esinevad 4 päeval nädalas vähemalt 4 järjestikuse nädala vältel) ja olid tundlikud kodutolmulestadele ning õietolmule, näitas, et 5 mg levotsetirisiinil oli allergilise riniidi sümptomite koguskoori leevendamisel kogu ravikuuri vältel kliiniliselt ja statistiliselt oluliselt tugevama toimega kui platseebo, kusjuures ilma tahhüülaksiata. 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 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.

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

Lapsed

Levotsetirisiin 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 ohutusuuringud 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

Levotsetirisiin farmakokineetika on lineaarne, annusest ja ajast sõltumatu ning väikese 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 üks kord ööpäevas manustamist 270 nanogrammi/ml ja pärast 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 levotsetirisiin tungimise kohta läbi hematoentsefaalbarjääri. Rottidel ja koertel on kõige kõrgem kontsentratsioon kudedest leitud maksas ja neerudes, kõige madalam aga kesknärvisüsteemis.

Inimesel on levotsetirisiin seonduvus plasmavalkudega 90%. Levotsetirisiin jaotumine on piiratud, kuna jaotusruumala on 0,4 l/kg.

Biotransformatsioon

Inimestel metaboliseerub vähem kui 14% levotsetirisiini annusest ning seetõttu on geneetilised polümorfismid 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 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 kreatiini kliirensiga. Seetõttu on mõõduka ja raske neerukahjustusega patsientidel soovitatav korrigeerida levotsetirisiini manustamisintervalli kreatiini 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 ristuuringu tulemustega tervetel täiskasvanutel. Pediaatrilistel patsientidel oli keskmine C_{max} 450 ng/ml, ilmnis 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 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 kreatiini 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 frutti maitseaine sisaldab:

triatsetiin (E1518)

bensaldehüüd

apelsiniõli

vanilliin

etüülbutüraat

apelsiniõli kontsentraat

isoamüülatsetaat

allüülheksanoaat

gammaundekalaktoon

tsitraal

geraniool

tsitronellool

alfa-tokoferool (E307)

Puhastatud vesi

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikusaeg

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 (graduateeritud 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
Itsehallintokuja 6
FI-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

Ravimiametis kinnitatud jaanuaris 2015