

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Cezera 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 88,63 mg laktoosi.
Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Valge, ümmargune, kaksikkumer, kaldservadega õhukese polümeerikattega tablett.

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, seda võib võtta koos toiduga või ilma. Ööpäevane annus on soovitatav võtta sisse ühe korraga.

Täiskasvanud ja 12-aastased ning vanemad noorukid:

Soovitatav ööpäevane annus on 5 mg (üks õhukese polümeerikattega tablett).

Eakad:

Mõõduka kuni raske neerukahjustusega eakatel patsientidel soovitatakse annust kohandada (vt allpool „Neerukahjustusega patsiendid“).

6...12-aastased lapsed:

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

2...6-aastastele lastele ei ole õhukese polümeerikattega tablettide annuseid võimalik kohandada.

Soovitatav on kasutada levotsetirisiini pediaatrilist ravimvormi.

Neerukahjustusega patsiendid:

Manustamisintervall tuleb määrata individuaalselt, vastavalt neerufunktsioonile. Annuse kohandamisel tuleb lähtuda alljärgnevast tabelist. Selle tabeli kasutamiseks on vaja teada hinnangulist patsiendi

kreatiini kliirensi väärtust (CL_{Cr} , ml/min). Kreatiini kliirensi (ml/min) saab arvutada seerumi kreatiiniisisalduse (mg/dl) alusel kasutades järgmist valemit:

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

Annuse kohandamine neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel:

Grupp	Kreatiini kliirens (ml/min)	Annus ja manustamissagedus
Normaalne neerufunktsioon	≥ 80	1 tablett üks kord ööpäevas
Kerge neerukahjustus	50...79	1 tablett üks kord ööpäevas
Mõõdukas neerukahjustus	30...49	1 tablett iga 2 päeva järel
Raske neerukahjustus	< 30	1 tablett iga 3 päeva järel
Lõppstaadiumis neeruhaigus - Dialüüsitavad patsiendid	< 10	Vastunäidustatud

Neerukahjustusega pediaatriliste patsientide puhul tuleb annust kohandada individuaalselt, võttes arvesse patsiendi renaalset kliirensit ja tema kehakaalu. Puuduvad spetsiifilised andmed neerukahjustusega laste kohta.

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 (sümptomid < 4 päeval nädalas või kestavad vähem kui 4 nädalat) ravi sõltub haigusest ja selle anamneesist. Ravi võib lõpetada, kui sümptomid kaovad ja alustada jälle, kui sümptomid uuesti tekivad. Püsiva allergilise riniidi (sümptomid > 4 päeval nädalas või kestavad kauem kui 4 nädalat) puhul võib allergeenidele eksponeerituse puhul pakkuda võimalust püsiraviks. 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 toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

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

Patsiendid, kellel on harvaesinev pärilik galaktoositalumatus, laktaasipuudulikkus või glükoosi-galaktoosi imendumishäire, ei tohi seda ravimit võtta.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Õhukese polümeerikattega tablettide ravimvormi ei soovitata kasutada alla 6-aastastel lastel, kuna õhukese polümeerikattega tabletid ei võimalda sobivat annust kohandada. Soovitatav on kasutada levotsetirisiin pediaatrilist ravimvormi.

Levotsetirisiin ei ole soovitatav manustada imikutele ja väikelastele vanuses alla 2 aasta.

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

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

See ravim sisaldab laktoosi. Patsiendid, kellel on harvaesinev pärilik galaktoositalumatus, laktaasipuudulikkus või glükoosi-galaktoosi imendumishäire, ei tohi seda ravimit võtta.

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 ei esinenud pseudoefedriini, tsimetidiini, ketokonasooli, erütromütsiini, asitromütsiini, glipisiidi ja diasepaamiga. Korduva manustamise uuringus teofülliiniga (400 mg 1 kord ööpäevas) täheldati tsetirisiin kliirensi vähest langust (16%), samal ajal kui teofüllini omadused ei muutunud tsetirisiiniga koosmanustamisel. Korduva manustamise uuringus ritonaviiriga (600 mg kaks 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 demonstreeritud, et see ei potentseeri alkoholi toimet.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Puuduvad kliinilised andmed levotsetirisiin 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 vähendaks soovitatud annuse kasutamisel vaimset erksust, reaktsioonikiirust või autojuhtimise võimet. Siiski võib mõnedel patsientidel esineda Cezera 5 mg ravi ajal unisust, väsimust ja jõuetust. Seetõttu, patsiendid, kes kavatsevad autot juhtida, potentsiaalselt ohtlikke tegevusi sooritada või liikuvate mehhanismidega töötada, peavad arvestama, kuidas nad ravile reageerivad.

4.8 Kõrvaltoimed

Kõrvaltoimed, mis võivad tekkida ravi ajal levotsetirisiiniga on liigitatud gruppidesse esinemissageduse alusel:

- Väga sage ($\geq 1/10$),
- Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$),

- Aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$),
- Harv ($\geq 1/10\ 000$ to $< 1/1000$),
- Väga harv ($< 1/10\ 000$),
- Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

12...71-aastaste naiste ja meestega läbi viidud ravimiuuringutes esines vähemalt üks ravimi kõrvaltoime 15,1%-l 5 mg levotsetirisiini saanud patsientidest, võrreldes 11,3%-ga platseebo grupis. 91,6% nendest kõrvaltoimetest olid kerge kuni keskmise raskusega.

Kõrvaltoimete tõttu ravimiuuringutest väljalangemise sagedus oli 1,0% (9/935) 5 mg levotsetirisiini saanute ja 1,8% (14/771) platseebo grupis.

Levotsetirisiini kliinilistes ravimiuuringutes osales 935 patsienti, kes said ravimit soovitatud annuses 5 mg ööpäevas. Sellest ühendamismeetodist määras 1% või suurema esinemissagedusega (sage: $>1/100$ kuni $< 1/10$), täheldati levotsetirisiini 5 mg või platseebo kasutamisel järgmisi kõrvaltoimeid:

Kõrvaltoime (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 ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$) täheldati kõrvaltoimena nõrkust või kõhuvalu.

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

Lisaks kliinilistest uuringutest teatatud ja ülalloeletud kõrvaltoimetele on turuletulekujärgses kogemuses teatatud väga harva järgmistest kõrvaltoimetest:

- Immuunsüsteemi häired:
Teadmata: ülitundlikkus, kaasa arvatud anafülaksia
- Ainevahetus- ja toitumishäired:
Teadmata: suurenenud söögiisu
- Psühhiaatrilised häired:
Teadmata: agressiivsus, agiteeritus, hallutsinatsioonid, depressioon, insomnia, suitsidaalsed mõtted
- Närvisüsteemi häired:
Teadmata: krambid, paresteesia, pearinglus, 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, fikseeritud ravimilööve, pruuritus, lööve, urtikaaria
- Lihas-skeleti- 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 teadaolevalt puudub.

Üleannustamise korral on soovitatav rakendada sümptomaatilist või toetavat ravi. Maoloputus tuleks teha vahetult pärast ravimi manustamist. 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 H1-retseptorite antagonist.

Seonduvuse uuringud näitasid, et levotsetirisiinil on suur afiinsus inimese H1-retseptorite suhtes ($K_i = 3,2$ nmol/l). Levotsetirisiinil on 2 korda suurem kui tsetirisiinil ($K_i = 6,3$ nmol/l). Levotsetirisiin eraldub H1-retseptoritest poolväärtusajaga 115 ± 38 min.

Ühekordse manustamise järgselt on retseptori hõivatus 4 tunni pärast 90% ja 24 tunni pärast 57%.

Tervetel vabatahtlikel teostatud farmakodünaamika uuringud näitavad, et poole väiksema annuse puhul on levotsetirisiinil aktiivsus võrreldav tsetirisiinil omaga (nii toimes nahale kui ninas).

Levotsetirisiinil farmakodünaamilist aktiivsust on uuritud randomiseeritud kontrollitud uuringutes: uuringus, kus võrreldi 5 mg levotsetirisiinil, 5 mg desloratadiinil ja platseebo toimet histamiini poolt põhjustatud kupladele ja punetusele, vähendas levotsetirisiinravi märkimisväärselt kuplade ja punetuse teket, seda enim esimese 12 tunni jooksul ja kestvalt kuni 24 tundi ($p < 0,001$), võrreldes platseebo ja desloratadiiniga.

Platseebokontrollitud uuringutes allergeeni kokkupuutekambrilise mudeliga on täheldatud 5 mg levotsetirisiinil toime algust dieetolmu poolt põhjustatud sümptomite kontrollimiseks 1 tund pärast ravimi manustamist.

In vitro uuringud (Boydeni kambrid ja rakukihtide tehnikad) näitavad, et levotsetirisiin pärsib eotaksiini poolt indutseeritud eosinofiilide transendoteliaalset migratsiooni läbi naha- ja kopsurakkude. Farmakodünaamika eksperimentaaluurings 14 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 mitmes topeltpimedas, platseeboga kontrollitud kliinilises uuringus, mis viidi läbi sesoonse allergilise riniidi või püsiva allergilise riniidiga täiskasvanud patsientidel. Levotsetirisiin on näidanud mõnedes uuringutes olulist allergilise riniidi sümptomite paranemist, kaasa arvatud nasaalne obstruktsioon.

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.

Levotsetirisiin tablettide efektiivsust ja ohutust lastel on uuritud kahes platseebokontrollitud kliinilises uuringus, mis hõlmasid patsiente vanuses 6...12 aastat, kellel olid vastavalt sesoonne ja püsiv allergiline riniit. Mõlemas uuringus vähendas levotsetirisiin märkimisväärselt sümptomeid ja tõstis tervisega seotud elukvaliteeti.

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

- üks kliiniline uuring, kus 29 allergilise riniidiga last (2...6-aasta vanused) 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-aasta vanused) 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-kuu vanused) raviti levotsetirisiiniga annuses 1,25 mg üks kord ööpäevas 2 nädala jooksul
- üks pikaajaline (18 kuud) kliiniline uuring 255 atoopiaga patsiendiga (12...24-kuus vanused kaasamise ajal), keda raviti levotsetirisiiniga.

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

Platseebokontrollitud kliinilises uuringus 166 kroonilise idiopaatilise urtikaariaga patsiendil said 85 patsienti platseebot ja 81 patsienti 5 mg levotsetirisiin üks kord ööpäevas kuue nädala jooksul. Võrreldes platseeboga vähendas levotsetirisiinravi märkimisväärselt kiheluse raskusastet esimesel nädalal ja kogu raviperioodi jooksul. Samuti parandas levotsetirisiin võrreldes platseeboga enam tervisega seotud elukvaliteeti, mida hinnati dermatoloogia elukvaliteedi indeksiga (*Dermatology Life Quality Index*).

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:

Tsetirisiin puhul ei olnud histamiin-vahendatud nahareaktsioonid seotud plasmakontsentratsiooniga. EKG-s ei põhjustanud levotsetirisiin olulist toimet QT-intervallile.

5.2 Farmakokineetilised omadused

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

Imendumine

Pärast suu kaudu manustamist imendub levotsetirisiin kiiresti ja ulatuslikult. Täiskasvanutel saabub maksimaalne kontsentratsioon plasmas 0,9 tundi pärast manustamist. Püsikontsentratsioon saabub kahe päeva pärast. Maksimaalne kontsentratsioon on tüüpiliselt 270 nanogrammi/ml ja 308 nanogrammi/ml vastavalt pärast 5 mg annuse ühekordset või korduvat manustamist üks kord ööpäevas. 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 levotsetirisiini tungimise kohta läbi hematoentsefaalbarjääri. Rottidel ja koertel on kõige suuremat kontsentratsiooni kudedest leitud maksas ja neerudes, kõige väiksemat aga kesknärvisüsteemis.

Levotsetirisiin seondub 90% ulatuses plasmavalkudega. 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 ensüümi inhibiitorite samaaegselt manustamisest tulenevad erinevused ebaolulised. Metabolismi radade hulka kuuluvad aromaadne oksüdatsioon, N- ja O-dealküülimine ning tauriin-konjugatsioon. 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. Keskmine näiv kogukliirens on 0,63 ml/min/kg. Peamine levotsetirisiini ja selle metaboliitide eliminatsioonitee on eritumine uriiniga (keskmiselt 85,4% annusest). Roojaga eritub vaid 12,9% annusest. Levotsetirisiin eritub nii glomerulaarfiltratsiooni kui aktiivse tubulaarsekretsiooni teel.

Neerukahjustus

Levotsetirisiini näiv kogukliirens on korrelatsioonis kreatiini kliirensiga. Seetõttu on mõõduka ja raske neerukahjustusega patsientidel soovitatav kohandada levotsetirisiini manustamisintervalli vastavalt kreatiini kliirensile. Anuuriaga lõppstaadiumis neeruhaigusega isikutel on kogukliirens vähenenud ligikaudu 80% võrreldes tervete isikutega. 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, ilmnes keskmiselt 1,2 tunni jooksul, kehakaal normaliseerus, üldine kliirens oli 30% suurem ja eritumise poolväärtusaeg 24% lühem, võrreldes täiskasvanutega. Alla 6-aasta vanustel 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-aasta vanustele 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 annustamisskeemid 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 erinevusi pole täheldatud.

Maksakahjustus

Levotsetirisiini farmakokineetikat maksakahjustusega patsientidel ei ole 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, kartsinogeensuse ja reproduktsioonitoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

Laktoosmonohüdraat

Mikrokristalliline tselluloos

Kolloidne veevaba ränidioksiid

Magneesiumstearaat

Tableti kate

Laktoosmonohüdraat
Hüpromelloos 6cP
Titaandioksiid (E171)
Makrogool 3000
Triatsetiin

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

7 või 10 tabletti blistris (PVC-PVDC/Al) ja karbis.

Pakendi suurused: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 60, 90, 98 ja 100 õhukese polümeerikattega tabletti.

7 või 10 tabletti blistris (OPA-Al-PVC/Al) ja karbis.

Pakendi suurused: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 60, 90, 98 ja 100 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

KRKA, d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Sloveenia

8. MÜÜGILOA NUMBER

753711

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 26.08.2011

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 30.11.2012

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud novembris 2012