

# 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:

üks 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 täiskasvanutel ning 6-aastastel ja vanematel lastel.

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

#### Annustamine

##### *Eakad*

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

##### *Neerukahjustus*

Manustamisintervall tuleb määrata individuaalselt, vastavalt neerufunktsioonile. Annuse kohandamisel tuleb lähtuda alljärgnevast tabelist. Selle tabeli kasutamiseks on vaja teada hinnangulist patsiendi kreatiniini kliirensi väärtust (CL<sub>cr</sub>, ml/min). Kreatiniini kliirensi (ml/min) saab arvutada seerumi kreatiniinisalduse (mg/dl) alusel kasutades järgmist valemit:

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

Annuse kohandamine neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel:

Grupp	Kreatiniini 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.

#### *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 (1 õhukese polümeerikattega tablett).

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

#### Manustamisviis

Õhukese polümeerikattega tablett tuleb sisse võtta suu kaudu ning koos vedelikuga tervelt alla neelata, võib võtta koos toiduga või ilma. Ööpäevane annus on soovitatav sisse võtta korraga.

#### *Ravi kestus*

Intermiteeruva allergilise riniidi (sümptomid esinevad vähem kui neljal päeval nädalas või kestvusega vähem kui neli nädalat aasta jooksul) ravi sõltub haigusest ja selle anamneesist. Ravi võib lõpetada, kui sümptomid kaovad ja alustada jälle, kui sümptomid uuesti tekivad. Püsiva allergilise riniidi (sümptomid esinevad rohkem kui neljal päeval nädalas või kestvusega enam kui neli nädalat aasta jooksul) puhul võib allergeenidele eksponeerituse puhul pakkuda võimalust püsiraviks. Levotsetirisiini 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 levotsetirisiini, tsetirisiini, hüdroksüsiini, mis tahes teiste piperasiini derivaatide või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Raske neerukahjustus kreatiini kliirensiga alla 10 ml/min.

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

Ettevaatus on vajalik 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.

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

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

Levotsetirisiinravi 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

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

See ravim sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi imendumishäirega patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

## **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 pseudoefedriiniga) ei esine. Korduva manustamise uuringus teofülliiniga (400 mg 1 kord ööpäevas) täheldati tsetirisiini kliirensi vähest langust (16%), samal ajal kui teofülliin 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 samaaegne manustamine koos alkoholi või teiste kesknärvisüsteemi pärssivate ainetega põhjustada tähelepanu ja sooritusvõime vähenemist.

## **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

### Rasedus

Levotsetirisiini 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) tsetirisiini (levotsetirisiini ratsemaat) kohta näitab, et kasutamisel ei esine vääringuid ega kahjulikku toimet lootele/vastsündinule. Loomkatsed ei näita otseselt ega kaudset kahjulikku toimet rasedusele, embrüo/loote arengule, sünnitusele või postnataalsele arengule (vt lõik 5.3). Levotsetirisiini kasutamist raseduse ajal võib kaaluda, kui see on vajalik.

### Imetamine

Tsetirisiin (levotsetirisiini ratsemaat) eritub inimese rinnapiima. Seetõttu eritub ka tõenäoliselt levotsetirisiin rinnapiima kaudu. Levotsetirisiini kõrvaltoimed võivad esineda imetatavatel imikutel. Seetõttu peab olema ettevaatlik levotsetirisiini määramisel imetavatele naistele.

### Fertiilsus

Puuduvad kliinilised andmed levotsetirisiini kohta.

## **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 ravi ajal levotsetirisiiniga 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**

### Kliinilised uuringud

### Täiskasvanud ja üle 12-aastased noorukid

12...71-aastaste naiste ja meestega läbi viidud ravimiuuringutes esines vähemalt üks ravimi kõrvaltoime 15,1%-l 5 mg levotsetirisiin 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 levotsetirisiin saanute ja 1,8% (14/771) platseebo grupis.

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

<b>Kõrvaltoime (WHOART)</b>	<b>Platseebo (n = 771)</b>	<b>Levotsetirisiin 5 mg (n = 935)</b>
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.

### Lapsed

Kahes platseebokontrolliga 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.

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

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

<b>Eelistermin</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).

<b>Organsüsteemi klass</b>	<b>Teadmata</b>
Immuunsüsteemi häired	ülitundlikkus, kaasa arvatud anafülaksia

Ainevahetus- ja toitumishäired	suurenenud söögiisu
Psühhiaatrilised häired	agressiivsus, agiteeritus, hallutsinatsioonid, depressioon, insomnia, suitsidaalsed mõtted, hirmuunenäod
Närvisüsteemi häired	krambid, paresteesia, pearinglus, minestamine, treemor, düsgeusia
Silma kahjustused	nägemishäired, hägune nägemine, okulogüratsioon
Kõrva ja labürindi kahjustused	vertiigo
Südame häired	palpitatsioonid, tahhükardia
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	düspnoe
Seedetrakti häired	iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus
Maksa ja sapiteede häired	hepatiit
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	angioneurootiline ödeem, fikseeritud ravimilööve, pruuritus, lööve, urtikaaria
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	müalgia, artralgia
Neerude ja kuseteede häired	düsuuria, kusepeetus
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	turse
Uuringud	kehakaalu suurenemine, muutused maksafunktsiooni näitavates analüüsides

#### 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](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

### **4.9 Üleannustamine**

#### Sümptomid

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

#### Üleannustamise ravi

Spetsiifiline antidoot levotsetirisiinile teadaolevalt 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 perifeersete H1-retseptorite antagonist.

Seonduvuse uuringud näitasid, et levotsetirisiinil on suur afiinsus inimese H1-retseptorite suhtes ( $K_i = 3,2 \text{ nmol/l}$ ). Levotsetirisiinil on 2 korda suurem kui tsetirisiinil ( $K_i = 6,3 \text{ nmol/l}$ ).

Levotsetirisiin eraldub H1-retseptoritest poolväärtusajaga  $115 \pm 38 \text{ min}$ .

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 levotsetirisiini aktiivsus võrreldav tsetirisiini omaga (nii toimes nahale kui ninas).

#### Farmakodünaamilised toimed

Levotsetirisiini farmakodünaamilist aktiivsust on uuritud randomiseeritud kontrollitud uuringutes: uuringus, kus võrreldi 5 mg levotsetirisiini, 5 mg desloratadiini 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 kokkupuutekambri mudeliga on täheldatud 5 mg levotsetirisiini toime algust õietolmu 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 eksperimentaaluurimisel 14 täiskasvanud patsiendil *in vivo* (nahakambritehnika) näitas 5 mg levotsetirisiini 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

Levotsetirisiini 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 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.

Platseebokontrolliga kliinilises uuringus 166 kroonilise idiopaatilise urtikaariaga patsiendil said 85 patsienti platseebot ja 81 patsienti 5 mg levotsetirisiini 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.

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

#### Lapsed

Levotsetirisiini tablettide efektiivsust ja ohutust lastel on uuritud kahes platseebokontrolliga 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 ohutusuurimused 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.

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

Levotsetirisiin 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 levotsetirisiin 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. Levotsetirisiin jaotumine on piiratud, kuna jaotusruumala on 0,4 l/kg.

### Biotransformatsioon

Inimestel metaboliseerub vähem kui 14% levotsetirisiin annusest ning seetõttu on geneetilisest polümorfismist või ensüümi inhibiitorite samaaegsest 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 levotsetirisiin koostoimed teiste ainete või vastupidi.

### Eritumine

Plasma poolväärtusaeg täiskasvanutel on  $7,9 \pm 1,9$  tundi. Väikestel lastel on poolväärtusaeg lühem. Keskmise näiv kogukliirens on 0,63 ml/min/kg. Peamine levotsetirisiin 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.

### Eirühmad

#### *Neerukahjustus*

Levotsetirisiin näiv kogukliirens on korrelatsioonis kreatiniini kliirensiga. Seetõttu on mõõduka ja raske neerukahjustusega patsientidel soovitatav kohandada levotsetirisiin manustamisintervalli vastavalt kreatiniini kliirensile. Anuuriaga lõppstaadiumis neeruhaigusega isikutel on kogukliirens vähenenud ligikaudu 80% võrreldes tervete isikutega. Standardse 4-tunnise hemodialüüsi protseduuri

käigus eemaldati organismist < 10% levotsetirisiini.

### *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, 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.

### Farmakokineetiline/farmakodünaamiline suhe

Histamiin-vahendatud nahareaktsioonid 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**



#### 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  
Slovenia

## **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**

Mai 2019