

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

LEVİSET® 5 mg film tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir film tablette:

Levosetirizin dihidroklorür 5 mg

Yardımcı madde(ler):

Laktoz monohidrat (sığır sütünden elde edilen) 63,5 mg

Yardımcı maddeler için 6.1.'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet.

Beyaz, oval film kaplı tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

LEVİSET, 6 yaşın üzerindeki hastalarda, alerjik rinit (intermittan/persistan veya mevsimsel/perennial) ve ürtiker ile ilişkili semptomların giderilmesinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

6 – 12 yaş arası çocuklarda

Önerilen günlük doz 5 mg'dır (1 film tablet).

12 yaş ve üzeri ergenler ile yetişkinlerde

Önerilen günlük doz 5 mg'dır (1 film tablet).

Kronik ürtiker tedavisinde, günde 5 mg (1 film tablet) ile yanıt alınamayan hastalarda Leviset dozu günde 20 mg'a (4 film tablet) kadar artırılır.

Yaşlılarda

Orta-ağır şiddette böbrek yetmezliği olan hastalarda dozun ayarlanması önerilir (bkz., Bölüm “Böbrek yetmezliği”).

İntermitan alerjik rinit (haftada 4 günden az ya da 4 haftadan kısa süren belirtiler) hastalığa ve öyküye göre tedavi edilir; belirtiler geçtiğinde tedavi kesilebilir ve belirtiler tekrar görüldüğünde tedaviye yeniden başlanabilir. Persistan alerjik rinit durumunda (haftada 4 günden fazla ve 4 haftadan uzun süren belirtiler), hastanın alerjenlere maruz kaldığı dönem boyunca tedavinin sürdürülmesi önerilir. 5 mg levosetirizin film kaplı tablet ile klinik çalışmalar, 6 aylık bir tedavi dönemi için mevcuttur. Kronik ürtiker ve kronik alerjik rinit için; rasemat’a (setirizine) ait bir yıla kadar klinik deneyim mevcuttur.

Uygulama şekli:

Film kaplı tablet ağızdan alınmalıdır, bir miktar sıvı ile tam olarak yutulmalıdır. Yemeklerle birlikte veya yemeklerden bağımsız olarak alınabilir. Günlük dozun tek bir seferde alınması önerilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

- Doz aralıkları kişinin böbrek fonksiyonlarına göre bireyselleştirilir. Doz ayarlaması, aşağıdaki tablo uyarınca yapılır. Bu doz tablosunu kullanmak için, hastanın kreatinin klerensi (CLcr) ml/dak olarak hesaplanmalıdır.

CLcr ml/dak değeri, serum kreatinin (mg/dl) değerinin aşağıdaki formüle uygulanmasıyla hesaplanır:

$$CLcr = \frac{[140 - \text{yaş (yıl)}] \times \text{ağırlık (kg)}}{72 \times \text{serum kreatinin (mg/dl)}} \quad (\times 0,85 \text{ kadınlar için})$$

Böbrek Fonksiyon Bozukluğu Olan Hastalarda Doz Ayarlanması:

Grup	Kreatinin Klerensi (ml/dak)	Doz ve Doz sıklığı
Normal	≥ 80	Günde bir kez 5 mg
Hafif	50 - 79	Günde bir kez 5 mg
Orta	30 - 49	İki günde bir kez 5 mg
Ağır	< 30	Üç günde bir kez 5 mg
Son dönem böbrek yetmezliği ve diyalizdeki hastalarda	< 10	Kontrendike

- Böbrek yetmezliği olan pediyatrik hastalarda doz, hastanın renal klerensi ve vücut ağırlığı göz önüne alınarak bireysel olarak ayarlanmalıdır. Böbrek yetmezliği olan çocuklar için spesifik veri bulunmamaktadır.
- Sadece karaciğer yetmezliği olan hastalarda herhangi bir doz ayarlanmasına gerek yoktur. Böbrek yetmezliği ve karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlanması önerilmektedir (*bkz., Bölüm “Böbrek yetmezliği”*).

Pediyatrik popülasyon:

2-6 yaş arası çocuklarda film kaplı tablet formülasyonu ile ayarlanmış bir dozaj bulunmamaktadır. Levosetirizinin pediyatrik formülasyonunun kullanılması önerilir.

Geriyatrik popülasyon:

Bkz., Bölüm 4.2 Pozoloji ve Uygulama Şekli, Böbrek/Karaciğer yetmezliği

4.3. Kontrendikasyonlar

LEVİSET, herhangi bir piperazin türevi veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olanlarda kontrendikedir.

Ağır böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi 10 ml/dak'nın altında) olan hastalarda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Film tablet formülasyonu, uygun doz adaptasyonuna izin vermediğinden, 6 yaş altında çocuklarda kullanımı önerilmez. Bu nedenle, 6 yaşın altındaki çocuklarda levosetirizinin pediyatrik formülasyonunun kullanımı önerilir.

Alkol ile birlikte alındığında dikkatli olunması önerilir (*bkz., Bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri*).

Levosetirizin üriner retansiyon riskini artırabileceğinden, üriner retansiyonun (örn. omurilik lezyonu, prostatik hiperplazi) predispozan faktörleri bulunan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Epilepsi hastalarında ve konvülsiyon riski olan hastalarda, levosetirizin nöbet şiddetinin artmasına neden olabileceğinden dikkatli olunmalıdır.

Deri alerji testlerine olan yanıt antihistaminikler tarafından inhibe edilir ve bu testler uygulanmadan 3 gün önce antihistaminik kullanımına ara verilmelidir.

Tedavi başlangıcında mevcut olmasa dahi, levosetirizin bırakıldığında kaşıntı meydana gelebilir. Semptomlar kendiliğinden geçebilir. Bazı vakalarda, semptomlar şiddetli olabilir ve tedaviye tekrar başlanmasını gerektirebilir. Tedavi tekrar başlatıldığında semptomlar düzelmelidir.

Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Levosetirizin ile yapılmış etkileşim çalışması yoktur (CYP3A4 indükleyiciler ile yapılan bir çalışma da yoktur). Levosetirizinin rasemat bileşiği olan setirizin ile yapılan çalışmalarda, klinikte anlamlı advers etkileşimlerin (psödoefedrin, simetidin, ketokonazol, eritromisin, antipirin, azitromisin, glipizid ve diazepam ile) olmadığı gösterilmiştir. Teofilin (günde bir kez 400 mg) ile yapılan çok dozlu bir çalışmada setirizin klerensinde küçük bir azalma (%16) gözlenmiş; ancak setirizin ile birlikte uygulandığında teofilinin dağılımı değişmemiştir.

Ritonavir (günde iki kez 600 mg) ve setirizin (günde bir kez 10 mg) ile yapılan bir çoklu doz çalışmasında, setirizine maruziyet yaklaşık % 40 artmış, setirizin ile birlikte uygulandığında ritonavirin dağılımı hafifçe azalmıştır (- % 11).

Levosetirizin gıdalar ile birlikte alındığında emilim hızında azalma olmasına karşın emilim miktarı değişmemektedir.

Hassas hastalarda, alkol veya diğer santral sinir sistemi depresanlarının setirizin veya levosetirizin ile birlikte eşzamanlı kullanımı, uyanıklık ve performansın bozulmasında ilave düşüslere neden olabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Özel popülasyonlar üzerinde herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyonlar üzerinde herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar LEVİSET ile tedavi edilebilir. LEVİSET'in oral kontraseptiflerle eş zamanlı kullanımının kontrasepsiyon etkinliğini azaltması beklenmez.

Gebelik dönemi

Levosetirizin için gebelikte kullanım ile ilgili klinik veri sınırlıdır ya da bulunmamaktadır. (300 gebelik verisinden az). Ancak levosetirizinin rasematı olan setirizin için gebe kadınlarda büyük miktarda bir veri (1000 gebelik verisinden fazla), herhangi bir malformasyon veya fetüs/yenidoğan toksisitesine neden olmadığını göstermiştir. Hayvanlarda yapılan çalışmalarda, gebelik, embriyonal/föetal gelişim, doğum ve doğum sonrası gelişim üzerinde doğrudan ya da dolaylı herhangi bir zararlı etki göstermemektedir (*bkz. Bölüm 5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri*).

Laktasyon dönemi

Setirizin insan sütüne geçmektedir. Bu nedenle, levosetirizinin de insan sütüne geçmesi olasıdır. Anne sütü verilen infantlarda levosetirizin ile ilişkili advers reaksiyonlar gözlenebilir. Emziren kadınların kullanması önerilmez.

Üreme yeteneği/Fertilite

Levosetirizin için veri bulunmamaktadır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Karşılaştırmalı klinik çalışmalarda, levosetirizinin, önerilen dozlarda kullanıldığında, zihinsel dikkati, refleksleri veya araç kullanma yeteneğini olumsuz etkilediğine dair herhangi bir bulgu ortaya çıkmamıştır. Ancak, LEVİSET kullanan bazı hastalarda somnolans, yorgunluk ve asteni görülebilir. Bu nedenle, araç kullanması gereken, potansiyel olarak tehlikeli aktivitelerde bulunan veya makine kullanmak zorunda olan hastalar, ilaca verdikleri yanıtı dikkate almalı, dikkatli olmalıdırlar.

4.8. İstenmeyen etkiler

12-71 yaş grubundaki kadın ve erkeklerde yapılan terapötik çalışmalarda, levosetirizin 5 mg

grubundaki hastaların %15,1'inde, plasebo grubundaki hastaların %11,3'ünde en az bir advers ilaç reaksiyonu görülmüştür. Bu advers ilaç reaksiyonlarının %91,6'sı hafif ve orta şiddettedir.

Terapötik çalışmalarda, advers olaylara bağlı olarak tedaviyi bırakanların oranı, levosetirizin 5 mg ile %1 (9/935); plasebo ile %1,8 (14/771) idi.

Levosetirizin ile yapılan klinik çalışmalarda 935 gönüllü, tavsiye edilen 5 mg'lık günlük dozu almıştır. Levosetirizin 5 mg ya da plasebo alan hastalarda elde edilen bu verilerde, %1 ya da daha fazla oranda (yaygın: $\geq 1/100$, $\leq 1/10$) aşağıdaki advers ilaç reaksiyon insidansları bildirilmiştir:

Tercih edilen isim (WHOART)	Plasebo (n=771)	Levosetirizin 5 mg (n=935)
Baş ağrısı	25 (%3,2)	24 (%2,6)
Somnolans	11 (%1,4)	49 (%5,2)
Ağız kuruluğu	12 (%1,6)	24 (%2,6)
Yorgunluk	9 (%1,2)	23 (%2,5)

Ayrıca istenmeyen etkilerin yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$), sıklığında asteni veya karın ağrısı gözlemlenmiştir.

Somnolans, yorgunluk ve asteni gibi sedatif advers ilaç reaksiyonlarının tamamı, levosetirizin 5 mg'da (%8,1) plaseboya göre (%3,1) daha siktir.

Pediyatrik popülasyon:

Yaşları 6-11 ay ve 1 yaş ile 6 yaştan küçük pediyatrik hastalarda gerçekleştirilen iki plasebo kontrollü çalışmalarda, 159 gönüllüye sırasıyla 2 hafta boyunca günlük 1,25 mg ve günde iki kez 1,25 mg levosetirizin verilmiştir. Levosetirizin veya plasebo tedavisi altındakilerde aşağıda belirtilen sıklıkta %1 veya daha fazla oranlarda istenmeyen reaksiyonlar bildirilmiştir:

Sistem Organ Sınıfı ve Tercih Edilen İsim	Plasebo (n=83)	Levosetirizin (n=159)
Gastrointestinal Hastalıklar		
Diyare	0	3(%1,9)
Kusma	1(%1,2)	1(%0,6)
Konstipasyon	0	2(%1,3)
Sinir Sistemi Hastalıkları		

Somnolans	2(%2,4)	3(%1,9)
Psikiyatrik Hastalıklar		
Uyku bozuklukları	0	2(%1,3)

1 haftadan daha az ila 13 haftaya kadar değişen çeşitli periyotlarda günlük 5 mg levosetirizine maruz kalan yaşları 6-12 yaş arasındaki çocuklarda çift kör plasebo kontrollü çalışmalar gerçekleştirilmiştir. Levosetirizin veya plasebo tedavisi altındakilerde aşağıda belirtilen sıklıkta %1 veya daha fazla oranlarda istenmeyen reaksiyonlar bildirilmiştir.

Tercih Edilen İsim	Plasebo (n=240)	Levosetirizin 5 mg (n=243)
Baş ağrısı	5(%2,1)	2(%0,8)
Somnolans	1(%0,4)	7(%2,9)

Pazarlama sonrası deneyim:

Pazarlama sonrası deneyimden elde edilen istenmeyen etkiler, sistem organ sınıfı ve görülme sıklığına göre verilmektedir: Çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$), seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$), çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Çok seyrek: Anafilaktik şok dahil aşırı duyarlılık

Bilinmiyor: Anafilaksiyi içeren hipersensitivite reaksiyonu

Metabolizma ve beslenme bozuklukları

Bilinmiyor: İştah artışı

Psikiyatrik hastalıklar

Bilinmiyor: Agresyon, ajitasyon, halüsinasyon, depresyon, insomnia, intihar düşüncesi, kabus görme

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı, somnolans

Bilinmiyor: Konvülsiyon, sersemlik, parestezi, baş dönmesi, senkop, titreme, disgözi

Kulak ve iç kulak bozuklukları

Bilinmiyor: Vertigo

Göz hastalıkları

Bilinmiyor: Görme bozukluğu, bulanık görme, okülojirasyon

Kardiyak hastalıkları

Çok seyrek: Palpitasyonlar, taşikardi

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Bilinmiyor: Dispne

Gastrointestinal hastalıkları

Yaygın: Ağız kuruluğu

Yaygın olmayan: Karın ağrısı

Bilinmiyor: Bulantı, kusma, diyare

Hepato-bilier hastalıklar

Bilinmiyor: Hepatit

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Bilinmiyor: Dizüri, idrar retansiyonu

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Bilinmiyor: Anjiyonörotik ödem, sabit ilaç erüpsiyonu, kaşıntı, döküntü, ürtiker

Kas- iskelet bozuklukları, bağ dokusu ve kemik hastalıkları

Bilinmiyor: Kas ağrısı (miyalji), artralji

Genel Bozukluklar ve Uygulama Bölgesine İlişkin Hastalıklar

Yaygın: Halsizlik

Yaygın olmayan: Asteni

Bilinmiyor: Ödem

Araştırmalar

Bilinmiyor: Kilo artışı, karaciğer fonksiyon testlerinde anormallik

Seçili advers reaksiyonların tanımlanması

Levosetirizinin bırakılmasından sonra, kaşıntı raporlanmıştır.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Semptomlar

Doz aşımının belirtileri yetişkinlerde uyuşukluk; çocuklarda ise önce ajitasyon ve huzursuzluk, ardından da uyuşukluk olabilir.

Tedavi:

Levosetirizinin bilinen spesifik bir antidotu yoktur.

Doz aşımı söz konusuysa, semptomatik veya destekleyici tedavi önerilir. İlaç alındıktan sonra kısa bir süre geçmişse, mide lavajı düşünülmelidir. Levosetirizin, vücuttan hemodiyaliz ile etkili bir şekilde atılamaz.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Sistemik antihistaminik, piperazin türevi

ATC kodu: R06A E09

Etki mekanizması

Levosetirizin, setirizinin (R) enantiyomeri, güçlü ve selektif bir periferik H₁-reseptör antagonistidir.

Bağlanma çalışmaları, levosetirizinin insan H₁-reseptörlerine yüksek afinitesi olduğunu göstermektedir (K_i = 3,2 nmol/l). Levosetirizin afinitesi, setirizininin (K_i = 6,3 nmol/l) iki katıdır. Levosetirizin, 115 ± 38 dakikalık bir yarılanma ömrü ile H₁-reseptörlerinden ayrılır. Tek uygulama sonrasında, levosetirizinin reseptör tutma oranı 4 saatte %90,24 saatte %57'dir.

Sağlıklı gönüllülerde yapılan farmakodinamik çalışmalar, yarı dozda levosetirizinin, hem deride hem de burunda setirizin ile eşdeğer aktiviteye sahip olduğunu göstermektedir.

Farmakodinamik etkiler

Levosetirizinin farmakodinamik aktivitesi randomize, kontrollü çalışmalarda incelenmiştir: Levosetirizin 5 mg, desloratadin 5 mg ve plasebonun, histamin ile indüklenen kabarıklık ve kızarıklıklar üzerindeki etkilerini karşılaştıran bir çalışmada, plasebo ve desloratadin ile karşılaştırıldığında levosetirizin tedavisi kabarıklık ve kızarıklık oluşumunu, ilk 12 saatte en yüksek olmak üzere 24 saat süren etki ile, anlamlı derecede ($p<0,001$) azaltmıştır.

Alerjene maruziyet testi odası modelinde yapılan plasebo kontrollü çalışmalarda, polen ile indüklenen belirtilerin kontrolünde, levosetirizin 5 mg'ın etki başlangıcı, ilaç alımından 1 saat sonra gözlenmiştir.

In vitro çalışmalarda ("Boyden Chamber" ve hücre tabaka teknikleri), levosetirizinin, cilt ve akciğer hücreleri boyunca eotaksin ile indüklenen, eozinofil transendotelial migrasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir. *In vivo* ("skin chamber" tekniği ile), 14 yetişkin hastada yapılan farmakodinamik deneysel bir çalışmada, polen ile indüklenen reaksiyonunun ilk 6 saatinde, plaseboya kıyasla, levosetirizin 5 mg'ın 3 ana inhibitör etkisi saptanmıştır: Vasküler Hücre Adhezyon Molekülü-1 (VCAM-1) salıverilmesinin inhibisyonu, vasküler permeabilitenin modülasyonu ve eozinofil toplanmasında azalma.

Mevsimsel alerjik rinit, pereniyal alerjik rinit ya da persistan alerjik rinitli yetişkin hastalarda yapılan çok sayıda çift-kör, plasebo kontrollü klinik çalışmada, levosetirizinin etkililiği ve güvenliliği gösterilmiştir. Bazı çalışmalarda, levosetirizinin, alerjik rinitin, nazal obstrüksiyon dahil tüm belirtilerini önemli derecede iyileştirdiği gösterilmiştir.

Persistan alerjik rinitli (belirtilerin haftada 4 gün ve en az 4 ardışık hafta sürmesi) ve ev tozu akarlarına ve çim polenine karşı duyarlı olan 551 yetişkin hastada (levosetirizin kullanan 276 hasta dahil) yapılan 6 aylık klinik çalışmada, 5 mg levosetirizinin, tüm çalışma süresi boyunca taşifilaksi gelişmeden, alerjik rinit toplam semptom skorunu azalttığı, plaseboya göre klinik ve istatistiksel olarak anlamlı derecede daha etkili olduğu gösterilmiştir. Tüm çalışma boyunca, levosetirizinin hastaların yaşam kalitesini anlamlı şekilde iyileştirdiği görülmüştür.

Levosetirizin tabletlerin pediatrik güvenilirlik ve etkililiği, sırasıyla, mevsimsel ve pereniyal alerjik rinit Őikayeti olan 6-12 yaş arası hastaların katıldığı iki plasebo kontrollü klinik çalışmada araŐtırılmıŐtır. Her iki çalışmada da levosetirizin, belirtileri anlamlı ölçüde düzeltmiŐ ve sağlıkla ilişkili yaşam kalitesini artırmıŐtır.

Kronik idiyopatik ürtikerli, 166 hastayı içeren, plasebo kontrollü bir klinik çalışmada, 6 hafta boyunca 85 hastaya günde bir kez plasebo, 81 hastaya ise levosetirizin 5 mg verilmiştir. Plasebo ile karşılaştırıldığında, levosetirizin tedavisi, ilk haftada ve tüm tedavi dönemi boyunca kaşıntı Őiddetini anlamlı ölçüde azaltmıştır. Dermatoloji Yaşam Kalite indeksi ile değerlendirildiğinde, levosetirizin, plasebo ile karşılaştırıldığında hastaların sağlıkla ilişkili yaşam kalitesinde daha fazla iyileŐme sađlamıŐtır.

Histamin ile indüklenen deri reaksiyonlarına etkisi, plazma konsantrasyonlarına bağımlı değerdir.

EKG'lerde levosetirizinin QT aralığı üzerine etkisi görülmemiştir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Levosetirizinin farmakokinetiği, bireyler arası deđerŐkenliđi düşük, doz ve zamandan bağımsız olarak doğrusaldır. Farmakokinetik profili, tek enantiyomer veya setirizin olarak verildiğinde aynıdır. Emilim ve atılım sürecinde hiç bir kiral inversiyon olmaz.

Emilim:

Levosetirizin, oral yolla alındığında hızla ve büyük oranda emilmektedir. Yetişkinlerde, plazma doruk konsantrasyonlarına dozdan 0,9 saat sonra ulaŐılmaktadır. Kararlı duruma iki gün sonra ulaŐılır. Tek ve tekrarlanan günde bir kez 5 mg'lık dozun uygulanmasını takiben saptanan doruk konsantrasyonları, sırasıyla 270 ng/ml ve 308 ng/ml'dir. Emilim miktarı dozdan bağımsızdır ve gıdalar ile birlikte alındığında deđerŐmez fakat doruk konsantrasyonu azalır ve gecikir.

Dağılım:

Levosetirizinin insanlarda doku dağılımına ve kan-beyin-engelini aŐmasına dair bilgi bulunmamaktadır. Sıçan ve köpeklerde, en yüksek doku konsantrasyonu karaciğer ve böbreklerde, en düşük olanı ise santral sinir sisteminde saptanmıştır.

İnsanlarda, levosetirizin plazma proteinlerine %90 oranında bağlanır. Levosetirizinin dağılım hacmi 0,4 l/kg olduğundan, dağılımı sınırlıdır.

Biyotransformasyon:

İnsanlarda levosetirizin biyotransformasyon oranı dozun % 14'ünden azdır ve bu nedenle genetik polimorfizmden veya enzim inhibitörlerinin eş zamanlı alımından kaynaklanan farkların ihmal edilebilir olması beklenmektedir. Metabolik yollar, aromatik oksidasyonu, N- ve O- dealkilasyonu ve taurin konjugasyonunu kapsar. Dealkilasyon yollarında birincil olarak CYP 3A4 ile düzenlenirken; aromatik oksidasyon, çoklu ve/veya tanımlanmamış CYP izoformlarını içerir. Levosetirizin 5 mg oral doz ile ulaşılan doruk konsantrasyonların üstünde bile 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ve 3A4 CYP izoenzimlerinin aktiviteleri üzerinde herhangi bir etki göstermemiştir.

Düşük metabolizması ve metabolik inhibisyon potansiyelinin olmamasından dolayı, Levosetirizinin diğer maddelerle, diğer maddelerin de Levosetirizin ile etkileşimi beklenmez.

Eliminasyon:

Yetişkinlerdeki plazma yarılanma ömrü $7,9 \pm 1,9$ saattir. Küçük çocuklarda yarılanma ömrü daha kısadır. Yetişkinlerde ortalama görünür toplam vücut klerensi 0,63 ml/dk/kg'dır. Levosetirizin ve metabolitlerinin başlıca eliminasyon yolu idrardır, dozun ortalama % 85,4'ü, idrarla vücuttan atılır. Dozun sadece %12,9'u dışkı yoluyla atılmaktadır. LEVİSET hem glomerüler filtrasyon hem de aktif tübüler sekresyonla vücuttan atılır.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Levosetirizin, doğrusal farmakokinetik sergiler.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği:

Levosetirizinin sanal sistemik klerensi ile kreatinin klerensi arasında bir korelasyon vardır. Bu yüzden, levosetirizinin alım aralıklarının, orta ve ağır şiddette böbrek yetmezliği olan hastalarda, kreatinin klerensine göre ayarlanması önerilir. Anurik son evre böbrek hastası olan

gönüllülerde, toplam vücut klerensi, normal gönüllülerle karşılaştırıldığında yaklaşık %80 azalmaktadır. Standart 4 saatlik bir hemodiyaliz sırasında atılan levosetirizin miktarı <% 10'dur.

Pediyatrik popülasyon:

Çapraz tasarımlı bir pediyatrik farmakokinetik çalışmada, tek doz 5 mg levosetirizinin 6-11 yaş aralığındaki, vücut ağırlığı 20-40 kg olan 14 çocuğa oral uygulanması ile C_{max} ve EAA (eğri altında kalan alan) değerleri sağlıklı yetişkin bireylerde bildirilen değerlerin yaklaşık iki katıdır. Ortalama C_{max} olan 450 ng/ml değerine ortalama 1,2 saatte ulaşıldı, yetişkinlere kıyasla pediyatrik popülasyonda, normalleştirilmiş ağırlıkta, total vücut klerensi %30 daha fazlaydı ve eliminasyon yarı ömrü %24 daha kısaydı. 6 yaşından küçük pediyatrik hastalara özel farmakokinetik çalışma yapılmamıştır. 1,25 mg – 30 mg aralığında tek veya çoklu doz levosetirizin alan 323 bireyde (1-5 yaş aralığında 181 çocuk, 6-11 yaş aralığında 18 çocuk, 18-55 yaş aralığında 124 yetişkin) retrospektif farmakokinetik bir analiz yapılmıştır. Bu analizden ortaya çıkan veriye göre 6 ay – 5 yaş aralığındaki çocuklara günde bir defa 1,25 mg levosetirizin uygulanmasının günde bir defa 5 mg levosetirizin alan yetişkinler ile benzer plazma konsantrasyonları sağlaması beklenmektedir.

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlı bireylerde için farmakokinetik veri sınırlıdır. 9 yaşlı hastaya (65-74 yaş) 6 gün boyunca her gün, günde bir defa 30 mg levosetirizin uygulandığında total vücut klerensi genç yetişkinlere kıyasla yaklaşık %30 daha düşüktü. Rasemik setirizinin farmakokinetiğinin yaştan çok renal fonksiyona bağlı olduğu gösterilmiştir. Levosetirizin ve setirizinin her ikisi de ağırlıklı olarak idrarla atıldığına göre, bu bulgu levosetirizin için de geçerlidir. Bu sebeple, yaşlı hastalarda levosetirizin dozu renal fonksiyona göre ayarlanmalıdır.

Cinsiyet:

77 hastadan (40 erkek, 37 kadın) elde edilen farmakokinetik sonuçlar cinsiyetin olası etkisi için değerlendirildi. Kadınlarda ($7,08 \pm 1,72$ saat) yarı ömür erkeklere ($8,62 \pm 1,84$ saat) göre biraz daha kısaydı. Ancak kadınlarda ($0,67 \pm 0,16$ ml/dk/kg) vücut ağırlığı ayarlanmış oral klerens erkeklerdekine ($0,59 \pm 0,12$ ml/dk/kg) benzer görünmektedir. Böbrek fonksiyonları normal olan kadın ve erkeklerde aynı dozlar ve doz aralıkları geçerlidir.

İrk:

İrkin levosetirizine etkisi çalışılmamıştır. Levosetirizin primer olarak böbrekten atıldığına ve kreatinin klerensinde önemli irksal farklılıklar olmadığına göre, levosetirizinin farmakokinetik

karacterinin ırklar arasında farklılık göstermesi beklenmez. Rasemik setirizin ile de ırka bağı bir değişiklik görülmemiştir.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda levosetirizininn farmakokinetiği test edilmemiştir. Kronik karaciğer hastalığı (hepatoselüler, kolestatik ve biliyer siroz) olan hastalara verilen tek doz 10 veya 20 mg rasemik setirizin ile sağlıklı bireylere kıyasla yarılanma ömründe %50 artış ve klerenste %40 azalma görülmüştür.

Farmakokinetik / farmakodinamik ilişkisi

Histamin kaynaklı deri reaksiyonları üzerine etki plazma konsantrasyonları ile aynı fazda bakılmamıştır.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Klinik öncesi verilerde, geleneksel güvenlilik farmakolojisi, tekrarlı doz toksisitesi, üreme toksisitesi, genotoksite veya karsinogenisite çalışmalarına dayalı olarak insanlar için herhangi bir özel tehlike ortaya çıkmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz Monohidrat (sığır sütünden elde edilen)

Mikrokristalin Selüloz pH-112

Susuz Kolloidal Silika

Magnezyum Stearat

Titanyum Dioksit (E171)

Hipromelloz (E464)

Makrogol (E1521)

6.2 Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3. Raf ömrü

Raf ömrü 36 aydır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

20 film tablet içeren alüminyum folyo / alüminyum poliamid folyo blister ve karton ambalaj.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Ad : Biofarma İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş.
Adres : Akpınar Mah. Osmangazi Cad. No: 156
Sancaktepe / İSTANBUL
Telefon : (0216) 398 10 63
Faks : (0216) 398 10 20

8. RUHSAT NUMARASI

2015/831

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 27.10.2015

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ