

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

LEVMOL 5 mg efervesan tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİMİ

#### Etkin madde:

Levosetirizin dihidroklorür 5 mg

#### Yardımcı maddeler:

Sodyum bikarbonat 470 mg

Aspartam (E951) 30 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORMU

Efervesan tablet.

Sarı benekli, beyaz renkte, düz yüzeyli, yuvarlak efervesan tabletler.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

LEVMOL, 6 yaşın üzerindeki hastalarda, alerjik rinit (intermittan / persistan veya mevsimsel / perennial) ve kronik idiopatik 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 efervesan tablet).

*12 yaş ve üzeri ergenler ile yetişkinlerde*

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

*Yaşlılarda*

Orta-ağır şiddette böbrek yetmezliği olan hastalarda dozun ayarlanması önerilir (*Bkz, Bölüm "Böbrek yetmezliği"*).

İntermittan alerjik rinit (haftada 4 günden az ya da 4 haftadan kısa süren belirtiler) hastalığı 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 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:**

LEVMOL bir bardak suda eritilip, bekletilmeden içilmelidir. Yemeklerle birlikte veya yemeklerden bağımsız olarak alınabilir. Günlük dozun tek seferde alınması önerilir.

### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

#### **Böbrek yetmezliği:**

Doz aralıkları, kişinin böbrek fonksiyonlarına göre bireyselleştirilir. Doz ayarlaması, aşağıdaki tablo uyarınca yapılır. Bu doz tablosunu kullanmak için, hastanın kreatinin klirensi (CL<sub>cr</sub>) mL/dak olarak hesaplanmalıdır.

CL<sub>cr</sub> mL/dak değeri, serum kreatinin (mg/dL) değerlerinin aşağıdaki formüle uygulanmasıyla hesaplanır:

$$CL_{cr} = \frac{[40\text{-yaş (yıl)}] \times \text{ağırlık (kg)}}{72 \times \text{serum kreatinin (mg/dL)}} \times (0,85 \text{ kadınlar için})$$

#### **Böbrek Fonksiyon Bozukluğu olan Hastalar İçin Doz Ayarlaması:**

<b>Grup</b>	<b>Kreatinin klirensi (mL/dak)</b>	<b>Doz ve doz sıklığı</b>
Normal	≥ 80	Günde 1 kez 5 mg
Hafif	50-79	Günde 1 kez 5 mg
Orta	30-49	İki günde 1 kez 5 mg
Ağır	< 30	Üç günde 1 kez 5 mg
Son dönem böbrek yetmezliği ve diyalizdeki hastalarda	< 10	Kontrendikedir

Böbrek yetmezliği olan pediyatrik hastalarda doz, hastanın renal klirensi ve vücut ağırlığı göz önüne alınarak bireysel olarak ayarlanmalıdır. Böbrek yetmezliği olan çocuklar için spesifik veri bulunmamaktadır.

#### **Karaciğer yetmezliği:**

Sadece karaciğer yetmezliği olan hastalarda herhangi bir doz ayarlamasına gerek yoktur. Böbrek yetmezliği ve karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması önerilmektedir (*Bkz, Bölüm "Böbrek yetmezliği"*).

**Pediyatrik popülasyon:**

2-6 yaş arası çocuklarda efervesan tablet formuyla doz ayarlaması mümkün değildir. Levosetirizin'in pediyatrik formülasyonunun kullanılması önerilir.

**Geriatrik popülasyon:**

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

**4.3. Kontrendikasyonlar**

LEVMOL, levosetirizine, setirizine, hidrosizine, herhangi bir piperazin türevi veya içeriğindeki yardımcı maddelerden herhangi birine (Bölüm 6.1'de listelenmiştir) karşı aşırı duyarlılığı olanlarda kontrendikedir.

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

**4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

Mevcut efervesan tabletlerin farmasötik şekli doz ayarlamasına imkan tanımadığından, LEVMOL'un 6 yaşından küçük çocuklarda kullanımı önerilmez. Bu nedenle, 6 yaşın altındaki çocuklarda levosetirizin'in pediyatrik formülasyonunun kullanılması 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.

2 yaşın altındaki çocuk ve bebeklerde veri bulunmaması sebebiyle, bu popülasyonda kullanılması önerilmez.

LEVMOL aspartam (E951) içermektedir. Fenilalanin için bir kaynak içermektedir. Fenilketonürisi olan insanlar için zararlı olabilir.

LEVMOL her bir efervesan tablette 128,68 mg sodyum ihtiva eder. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

**4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

Levosetirizin ile yapılmış etkileşim çalışması yoktur (CYP3A4 indükleyicileri ile yapılan bir çalışma da yoktur). Levosetirizin'in rasemat bileşiği olan setirizin ile yapılan çalışmalarda, klinikte anlamlı advers etkileşimlerin (antipirin, psödoefedrin, simetidin, ketokonazol, eritromisin, azitromisin, glipizid ve diazepam ile) olmadığı gösterilmiştir. Teofilin (günde bir kez 400 mg) ile yapılan çok dozlu bir çalışmada setirizin klirensinde 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.

Levosetirizin'in rasemat bileşiği olan setirizin'in alkolün etkisini artırmadığı gösterilmiş olsa da, hassas hastalarda, alkol veya diğer santral sinir sistemi depresanlarının setirizin veya levosetirizin ile birlikte eş zamanlı kullanımı uyanıklıkta azalmaya ve performans bozukluğuna yol açabilir.

#### **4.6. Gebelik ve laktasyon:**

##### **Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi B'dir.

##### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

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

##### **Gebelik dönemi**

Levosetirizin için gebelikte kullanım ile ilgili klinik veri bulunmamaktadır (300 gebelik verisinden daha az). Ancak levosetirizinin rasematı olan setirizinin hamile kadınlar üzerindeki çok fazla verisi (1000 hamilelik verisinden daha fazla), malformatif ya da fetal/yenidoğan toksisite bildirilmemiştir. Hayvanlarda yapılan çalışmalarda, gebelik, embriyonal/fötal gelişim, doğum ve doğum sonrası gelişim üzerinde doğrudan ya da dolaylı herhangi bir zararlı etki bildirilmemiştir (Bkz. Bölüm 5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri). Ancak gebe kadınlarda yeterince çalışma yapılmamıştır.

Gebe kadınlara reçetelenirken dikkatli olunmalıdır.

Gebelikte kullanımı gerekirse değerlendirilmelidir.

##### **Laktasyon dönemi**

Levosetirizinin rasematı olan setirizinin insan sütüne geçtiği gösterilmiştir. Bu nedenle levosetirizinin insan sütüne geçmesi muhtemeldir. Emziren bebeklerde, levosetirizin ile ilişkili advers reaksiyonlar gözlemlenebilir.

Bu nedenle emziren kadınlara reçete edilirken dikkatli olunmalıdır.

Emziren kadınların kullanması önerilmez.

##### **Üreme yeteneği/Fertilite**

Hayvanlarda yapılan çalışmalar, levosetirizinin fertiliteye bir etkisinin olmadığını göstermiştir. Yeterli klinik 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, levosetirizin 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 ve dikkatli olmalıdırlar.

#### 4.8. İstenmeyen etkiler

##### 12 yaş ve üzeri ergenler ile yetişkinlerde

12-71 yaş grubundaki kadın ve erkeklerde yapılan terapötik çalışmalarda, levosetirizin 5 mg grubundaki hastaların %15,1'inde, plasebo grubundaki hastaların %11,3'ünde hafif-orta şiddette en az bir advers ilaç reaksiyonu görülmüştür.

Terapötik çalışmalarda, advers olaylara bağlı olarak tedaviyi bırakanların oranı, levosetirizin 5 mg ile %1,0 (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:  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) 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, levosetirizinin 5 mg'ında (%8,1) plaseboya göre (%3,1) daha sıktır.

#### 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:

<b>Sistem Organ Sınıfı ve Tercih Edilen İsim</b>	<b>Plasebo (n=83)</b>	<b>Levosetirizin (n=159)</b>
<b>Gastrointestinal Bozukluklar</b>		
Diyare	0	3 (%1,9)
Kusma	1 (%1,2)	1 (%0,6)
Konstipasyon	0	2 (%1,3)
<b>Sinir Sistemi Bozuklukları</b>		
Somnolans	2 (%2,4)	3 (%1,9)
<b>Psikiyatrik Bozukluklar</b>		
Uyku bozuklukları	0	2 (%1,3)

6-12 yaş arası çocuklarda yapılan çift kör plasebo kontrollü çalışmada, 243 çocuğa 1 haftadan daha kısa süreden 13 haftaya kadar değişen periyotlarla 5 mg/gün levosetirizin verilmiştir. Levosetirizin veya plasebo tedavisi altındakilerde aşağıda belirtilen sıklıkta %1 veya daha fazla oranlarda istenmeyen reaksiyonlar bildirilmiştir:

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

Bölüm 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli ve 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri bölümlerinde belirtildiği üzere 6 ay – 12 yaş arası çocuklarda bazı klinik veriler mevcut olsa da bu veriler LEVMOL'ün infantlarda ve 2 yaşından küçük çocuklarda kullanımını desteklemek için yeterli değildir.

#### 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  $< 1/1.000$ ) ve çok seyrek ( $< 1/10.000$ ) (eldeki verilere göre tahmin edilemiyor).

#### **Bağışıklık sistemi hastalıkları**

Çok seyrek: Anaflaktik şok dahil aşırı duyarlılık

Bilinmiyor: Anaflaksiyi içeren hipersensitivite reaksiyonu

#### **Metabolizma ve beslenme bozuklukları**

Bilinmiyor: İştah artışı

### **Psikiyatrik hastalıklar**

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

### **Sinir sistemi hastalıkları**

Yaygın: Baş ağrısı, somnolans

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

### **Kulak ve iç kulak hastalıkları**

Bilinmiyor: Vertigo

### **Göz hastalıkları**

Bilinmiyor: Görme bozukluğu, bulanık görme, okülojirasyon

### **Kardiyak hastalıklar**

Çok seyrek: Palpitasyonlar, taşikardi

### **Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar**

Bilinmiyor: Dispne

### **Gastrointestinal hastalıklar**

Yaygın: Ağız kuruluğu

Yaygın olmayan: Karın ağrısı

Bilinmiyor: Bulantı, kusma, diyare

### **Hepato-bilier hastalıklar**

Bilinmiyor: Hepatit

### **Böbrek ve idrar hastalıkları**

Bilinmiyor: Dizüri, idrar retansiyonu

### **Deri ve derialtı doku bozuklukları**

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

### **Kas-iskelet bozuklukları, bağ dokusu ve kemik hastalıkları**

Bilinmiyor: Kas ağrısı (miyalji), eklem ağrısı

### **Genel Bozukluklar ve Uygulama Bölgesine İlişkin Hastalıklar**

Yaygın: Halsizlik

Yaygın olmayan: Asteni

Bilinmiyor: Ödem

## **Tetkikler**

Bilinmiyor: Kilo artışı, karaciğer fonksiyon testlerinde anormallik

### Süpheli 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: 0 312 218 35 99).

## **4.9. Doz aşımı ve tedavisi**

### **Semptomlar**

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

### **Tedavi**

Levosetirizinin bilinen belirli 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**

LEVMOl, setirizinin (R) enantiyomeri, güçlü ve selektif bir periferik H<sub>1</sub>-reseptör antagonistidir.

Bağlanma çalışmaları, levosetirizinin insan H<sub>1</sub>-reseptörlerine yüksek afinitesi olduğunu göstermektedir (K<sub>i</sub> = 3,2 nmol/L). Levosetirizin afinitesi, setirizinininkinin (K<sub>i</sub> = 6.3 nmol/L) iki katıdır. Levosetirizin, 115±38 dakikalık bir yarılanma ömrü ile H<sub>1</sub>-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 benzer 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 tabakalama teknikleri), levosetirizin 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.

Klinik etkililik ve güvenlilik:

Mevsimsel alerjik rinit, pereniyal alerjik rinit ya da persistan alerjik rinitli yetişkin hastalarda yapılan çok sayıda çift-kör, plasebo kontrollü klinik çalışmada, levosetirizin etkililiği ve güvenliliği gösterilmiştir. Bazı çalışmalarda, levosetirizin 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 levosetirizin, 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, levosetirizin hastaların yaşam kalitesini anlamlı şekilde iyileştirdiği görülmüştür.

Levosetirizin pedyatrik güvenlilik ve etkililiği, sırasıyla, mevsimsel ve pereniyal alerjik rinit şikayeti olan 6-12 yaş arası hastaların katıldığı iki plasebo kontrollü klinik çalışmada araştırılmıştır. Her iki çalışmada da levosetirizin, belirtileri anlamlı ölçüde düzeltilmiş ve sağlıkla ilişkili yaşam kalitesini artırmıştır.

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 şiddetini anlamlı ölçüde azaltmıştır. Dermatoloji Yaşam Kalite İndeksi ile değerlendirildiğinde, levosetirizin, plasebo ile karşılaştırıldığında hastaların sağlıkla ilişkili yaşam kalitesinde daha fazla iyileşme sağlamıştır.

Kronik idiyopatik ürtiker, ürtiker durumları için bir model olarak kullanılmıştır. Histamin salınımı ürtiker hastalığında nedensel bir faktör olduğu için, levosetirizinin kronik idiyopatik ürtikere ek olarak diğer ürtiker koşulları için semptomatik rahatlama sağlamakta etkili olması beklenmektedir.

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

EKG'lerde levosetirizinin QT aralığı üzerine etkisi görülmemiştir.

### Pediyatrik Popülasyon

Levosetirizin tabletlerin pediyatrik güvenilirlik ve etkililiği, sırasıyla, mevsimsel ve pereniyal alerjik rinit şikayeti olan 6-12 yaş arası hastaların katıldığı iki plasebo kontrollü klinik çalışmada araştırılmıştır. Her iki çalışmada da levosetirizin, belirtileri anlamlı ölçüde düzeltilmiş ve sağlıkla ilişkili yaşam kalitesini artırmıştır.

## 5.2. Farmakokinetik özellikler

### Genel özellikler

Levosetirizinin farmakokinetiği, denekler arası değişkenliği 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 ulaşılmaktadır. Kararlı duruma iki gün sonra ulaşılır. 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 değişmez fakat doruk konsantrasyonu azalır ve gecikir.

### Dağılım:

Levosetirizinin insanlarda doku dağılımına ve kan-beyin engelini aşmasına 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 klirensi  $0,63 \text{ mL/dak/kg}$ 'dır. Levosetirizin ve metabolitlerinin başlıca eliminasyon yolu idrardır, dozun ortalama %85,4'ü, idrarla vücuttan atılırlar. Dozun sadece %12,9'u dışkı yoluyla atılmaktadır. Levosetirizin hem glomerüler filtrasyon, hem de aktif tübüler sekresyonla vücuttan atılır.

#### Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Levosetirizin, sağlıklı yetişkin bireylerde terapötik doz aralığında doğrusal farmakokinetik sergiler.

#### **Hastalardaki karakteristik özellikler**

##### İrk:

İlacın emilim ve biyotransformasyon özelliklerine bakılarak hastanın etnik orijininin levosetirizinin farmakokinetik parametreleri üzerine bir etkisinin olmayacağı beklenir.

Levosetirizin üzerine ırk etkisi çalışılmamıştır. Levosetirizin öncelikle renal yolla atıldığı ve kreatinin klirensinde önemli irksal farklılık olmadığı için levosetirizinin farmakokinetik özelliklerinin ırklara göre farklılık göstermesi beklenmez. Rasemik setirizinin kinetiğinde ırkla ilişkili farklılıklar gözlenmemiştir.

##### Cinsiyet:

Levosetirizin doruk plazma konsantrasyonları ve total emilimi erkeklere kıyasla kadınlarda yaklaşık %20 ve %15 daha yüksektir. Cinsiyetin potansiyel etkisi için 77 hastaya (40 erkek, 37 kadın) ait farmakokinetik sonuçlar değerlendirilmiştir. Yarılanma ömrü kadınlarda ( $7,08 \pm 1,72$  saat), erkeklere ( $8,62 \pm 1,84$  saat) göre kısmen daha kısadır. Bununla birlikte, vücut ağırlığına göre ayarlanmış klirensler kadınlarda ( $0,67 \pm 0,16 \text{ mL/dak./kg}$ ) erkeklerdeki ile ( $0,59 \pm 0,12 \text{ mL/dak./kg}$ ) benzerdir.

Bu farklar klinik olarak anlamlı değildir ve bu nedenle benzer günlük dozlar ve dozlama aralıkları kadına ve erkeğe uygulanabilir.

### Böbrek yetmezliği:

Levosetirizinin vücuttan görünen temizlenmesi ile kreatinin klirensi arasında bir korelasyon vardır. Bu yüzden, levosetirizinin alım aralıklarının, orta ve ağır şiddette böbrek yetmezliği olan hastalarda, kreatinin klirensine göre ayarlanması önerilir. Anurik son evre böbrek hastası olan gönüllülerde, toplam vücut klirensi, normal gönüllülerle karşılaştırıldığında yaklaşık %80 azalmaktadır. Standart 4 saatlik bir hemodiyaliz sırasında atılan Levosetirizin miktarı < %10'dur.

### Pediyatrik hastalarda:

Levosetirizinin 2 yaşın altındaki çocuk ve bebeklerde veri bulunmaması sebebiyle, bu popülasyonda kullanılması önerilmez.

Vücut ağırlığı 20 ve 40 kg arasında olan 6-11 yaş arası 14 çocukta, 5 mg tek doz levosetirizinin oral uygulanmasıyla yapılan pediyatrik farmakokinetik çalışmasından elde edilen veriler,  $C_{maks}$  ve EAA değerlerinin çapraz karşılaştırmada sağlıklı yetişkinler için bildirilenden 2 kat fazla olduğunu göstermiştir. Ortalama  $C_{maks}$  450 ng/mL'dir ve ortalama 1,2 saatte görülmüştür, vücut ağırlığı normalize edildiğinde toplam vücut klirensi pediyatrik popülasyonda yetişkinlerdekine göre %30 daha fazla, eliminasyon yarı ömrü %24 daha kısa bulunmuştur. 6 yaşın altındaki pediyatrik popülasyonda özel farmakokinetik çalışmalar yapılmamıştır. 1,25 mg'dan 30 mg'a kadar değişen tek ve çoklu levosetirizin dozları verilen 324 gönüllüde (1-5 yaş arası 181 çocuk, 6-11 yaş arası 18 çocuk ve 18-55 yaş arası 124 yetişkin) bir retrospektif popülasyon farmakokinetik analizi yapılmıştır. Bu analizden oluşturulan veriler 6 aylıktan 5 yaşa kadar çocuklarda günde bir kez 1,25 mg uygulamanın günde bir kez 5 mg alan yetişkinlerdekine benzer konsantrasyonların beklenebileceğini göstermiştir.

### Geriyatrik popülasyon:

Yaşlı hastalardan elde edilen farmakokinetik veriler sınırlıdır. 6 gün boyunca, 30 mg levosetirizinin günde bir kez tekrarlanan oral uygulamasını takiben 9 yaşlı gönüllüde (65-74 yaşlarında), daha genç yetişkinlerle karşılaştırıldığında toplam vücut klirensi yaklaşık olarak %33 daha düşük bulunmuştur. Rasemik setirizinin eğiliminin, yaştan çok böbrek fonksiyona bağlı olduğu gösterilmiştir. Bu bulgu, levosetirizin ve setirizinin her ikisi çoğunlukla idrarla atıldığından levosetirizin için de geçerli olacaktır. Bu nedenle, yaşlı hastalarda böbrek fonksiyon ile uyumlu olacak şekilde levosetirizin dozu ayarlanmalıdır.

### Karaciğer yetmezliği:

Levosetirizinin farmakokinetiği karaciğer yetmezliği bulunan hastalarda incelenmemiştir. Tek doz olarak 10 mg ya da 20 mg setirizin rasemik bileşiği verilen kronik karaciğer yetmezliği (hepatoselüler, kolestatik ve biliyer siroz) olan hastalarda sağlıklı bireylere kıyasla, yarılanma ömrü %50 artmış ve klirens %40 azalmıştır.

### **5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri**

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

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1. Yardımcı maddelerin listesi**

Sitrik asit anhidrus  
Sodyum bikarbonat  
Maltodekstrin  
Povidon  
Aspartam (E951)  
Asesülfam potasyum  
Böğürtlen aroması

### **6.2. Geçimsizlikler**

Geçerli değil.

### **6.3. Raf ömrü**

24 ay

### **6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler**

25 °C altındaki oda sıcaklığında ve kuru yerde saklayınız.  
Kullandıktan sonra tüpün ağzını kapatmayı unutmayınız.

### **6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği**

20 (2 x 10) ve 30 (3 x 10) efervesan tablet plastik tüp / silikajelli plastik kapak ve karton kutuda kullanma talimatı ile beraber ambalajlanır.

### **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 Yönetmelikleri’ne uygun olarak imha edilmelidir.

## **7. RUHSAT SAHİBİ**

Celtis İlaç San. ve Tic. A.Ş.  
Esenler / İSTANBUL  
Telefon: 0 850 201 23 23  
E-mail : info@celtisilac.com.tr

## **8. RUHSAT NUMARASI**

224/76

**9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 13.05.2010

Ruhsat yenileme tarihi:

**10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**