

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

XYZAL[®] 0.5 mg/ml oral çözelti

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

1 ml oral çözelti için:

Levosetirizin dihidroklorür 0.5 mg

Yardımcı maddeler:

1 ml oral çözelti için:

Metil parahidroksibenzoat 0.675 mg

Propil parahidroksibenzoat 0.075 mg

Maltitol 400 mg

Sodyum asetat 3.40 mg

Yardımcı maddeler için 6.1.'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Oral çözelti.

Berrak ve renksiz çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

XYZAL 0.5 mg/ml oral çözelti, yetişkinlerde ve 2 yaşından büyük çocuklarda, alerjik rinit (persistan alerjik rinit dahil) ve ürtikerin semptomatik tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

2 – 6 yaş arası çocuklarda

Önerilen günlük doz günde iki defa 1.25 mg şeklinde alınan 2.5 mg'dır (günde iki defa 2.5 ml çözelti).

6 – 12 yaş arası çocuklarda

Önerilen günlük doz 5 mg'dır (10 ml çözelti).

12 yaş ve üzeri ergenler ile yetişkinlerde

Önerilen günlük doz 5 mg'dır (10 ml çözelti).

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; rasemata (setirizine) ait bir yıla kadar klinik deneyim mevcuttur.

Uygulama şekli:

Kutuda bir dozlama oral şırıngası bulunmaktadır. Oral çözeltinin uygun hacmi oral şırınga ile ölçülmeli, kaşığa veya bir bardak su içine dökülmelidir. Oral çözelti seyreltildikten hemen sonra ağızdan alınmalıdır; yemeklerle birlikte veya yemeklerden bağımsız olarak alınabilir. Her kullanımdan sonra, oral şırınga ve piston ayrılarak su ile yıkanmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Doz aralıkları 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 hesaplanabilir:

$$CLcr = \frac{[140 - \text{yaş (yıl)}] \times \text{ağırlık (kg)}}{72 \times \text{serum kreatinin (mg/dl)}} \times (0.85 \text{ kadınlar için})$$

Böbrek Fonksiyon Bozukluğu Olan Hastalarda Doz Ayarlaması:

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	Kontrendikedir

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.

Karaciğer yetmezliği:

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:

6 ay – 12 yaş arası çocuklarda bazı klinik veriler mevcut olsa da (Bkz. Bölüm 4.8. İstenmeyen etkiler, Bölüm 5.1. Farmakodinamik özellikler, Bölüm 5.2. Farmakokinetik özellikler) bu veriler XYZAL'ın infantlarda ve 2 yaşından küçük çocuklarda kullanımını desteklemek için yeterli değildir (ayrıca Bkz. Bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

4.3. Kontrendikasyonlar

XYZAL, 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 klerensi 10 ml/dak.'nın altında) olan hastalarda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

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

XYZAL metil parahidroksibenzoat ve propil parahidroksibenzoat içerdiğinden, alerjik reaksiyonlara (muhtemelen gecikmiş) sebep olabilir.

XYZAL maltitol içerir: Nadir kalıtsal fruktoz intoleransı problemi olan hastalar kullanmamalıdır.

XYZAL gliserol içerir. Gliserol dozunun eşik değerin altında olması nedeniyle herhangi bir uyarı gerekmemektedir.

Bu tıbbi ürün her dozunda 1 mmol (23 mg)'den daha az sodyum içerir. Bu dozda sodyuma bağlı herhangi bir yan etki beklenmez.

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

Pediyatrik popülasyon:

6 ay – 12 yaş arası çocuklarda bazı klinik veriler mevcut olsa da (Bkz. Bölüm 4.8. İstenmeyen etkiler, Bölüm 5.1. Farmakodinamik özellikler, Bölüm 5.2. Farmakokinetik özellikler) bu veriler XYZAL'ın infantlarda ve 2 yaşından küçük çocuklarda kullanımını desteklemek için yeterli değildir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Levosetirizin ile yapılmış etkileşim çalışması yoktur (CYP3A4 indükleyicileri ile yapılan bir çalışma da yoktur). Levosetirizinin rasemat bileşiği olan setirizin ile yapılan çalışmalarda, klinikte anlamlı advers etkileşimlerin (antipirin, azitromisin, simetidin, diazepam, eritromisin, glipizid, ketokonazol ve psödoefedrin 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, setirizin'e 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 (CNS) 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

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar levosetirizin ile tedavi edilebilir. Levosetirizinin oral kontraseptiflerle eş zamanlı kullanımının kontrasepsiyon etkinliğini azaltması beklenmez.

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu uyarınca elektronik olarak imzalanmıştır. Doküman <http://ebs.titok.gov.tr/Basvuru/Elmza/Kontrol> adresinden kontrol edilebilir. Güvenlik elektronik imza aslı ile aynıdır. Dokümanın doğruluğu ma kodu : 1SHY3 RG83S HY3MD FYRG8 3M0Fy

Gebelik dönemi

Levosetirizin için gebelikte kullanım ile ilgili yetersiz/sınırlı klinik veri bulunmaktadır (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 bildirmemiştir. Hayvanlarda yapılan çalışmalarda, gebelik, embriyonal/föetal gelişim, doğum ve doğum sonrası gelişim üzerinde doğrudan ya da dolaylı herhangi bir zararlı etki bildirilmemiştir (Bkz. Bölüm 5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri). Gebelikte kullanımı gerekirse değerlendirilmelidir.

Laktasyon dönemi

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

Bu nedenle emziren kadınlara reçete edilirken dikkatli olunmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Yeterli klinik veri bulunmamaktadır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Karşılaştırmalı klinik çalışmalarda, levosetirizin, 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, 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: $\geq 1/100$ ila $< 1/10$) aşağıdaki advers ilaç reaksiyon insidansları bildirilmiştir:

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu uyarınca elektronik olarak imzalanmıştır. Doküman <http://e-bis.ticck.gov.tr/Basvuru/EImza/Kontrol> adresinden kontrol edilebilir. Güvenli elektronik imza aslı ile aynıdır. Dokümanın doğruluğuna ilişkin kodu: 1SHY3 RG83S HY3M0 FYRG8 3M0FY

Tercih edilen İsim (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 insidansları ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$) sıklığında, asteni veya karın ağrısı olarak gözlemlenmiştir.

Somnolans, yorgunluk ve asteni gibi sedatif advers ilaç reaksiyonları insidansının tamamı, levosetirizin 5 mg'da (%8.1) plaseboya göre (%3.1) daha siktir.

Pediyatrik Popülasyon

6-11 aylık ve 1-6 yaş arası pediyatrik hastalarda yapılan iki plasebo kontrollü çalışmada, 159 hastaya sırasıyla iki hafta günde 1.25 mg ve günde iki defa 1.25 mg levosetirizin verilmiştir. Levosetirizin veya plasebo tedavisi altındakilerde aşağıda belirtilen sıklıkta %1 veya daha fazla oranlarda aşağıdaki advers ilaç reaksiyon insidansları bildirilmiştir.

Sistem Organ Sınıfı ve Tercih Edilen İsim	Plasebo (n=83)	Levosetirizin (n=159)
Gastrointestinal Bozukluklar		
Diyare	0	3 (%1.9)
Kusma	1 (%1.2)	1 (%0.6)
Konstipasyon	0	2 (1.3%)
Sinir Sistemi Bozuklukları		
Somnolans	2 (%2.4)	3 (%1.9)
Psikiyatrik bozukluklar		
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:

Tercih Edilen İsim	Plasebo (n=240)	Levosetirizin 5mg (n=243)
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

XYZAL'ın 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 ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Anafilaktik şok dahil hipersensitivite

Metabolizma ve beslenme bozuklukları

Bilinmiyor: İştah artışı

Psikiyatrik hastalıklar

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

Sinir sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Konvülsiyon, parestezi, baş dönmesi, senkop, titreme, disguzi

Göz hastalıkları

Bilinmiyor: Görme bozukluğu, bulanık görme

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Bilinmiyor: Vertigo

Kardiyak hastalıklar

Bilinmiyor: Palpitasyonlar, taşikardi

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Bilinmiyor: Dispne

Gastrointestinal hastalıklar

Bilinmiyor: Bulantı, kusma, diyare

Hepato-bilier hastalıklar

Bilinmiyor: Hepatit

Deri ve derialtı doku hastalıkları

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

Kas- iskelet bozuklukları, bağ dokusu ve kemik hastalıkları

Bilinmiyor: Kas ağrısı (miyalji), eklem ağrısı

Böbrek ve idrar hastalıkları

Bilinmiyor: Dizüri, idrar retansiyonu

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Bilinmiyor: Ödem

Araştırmalar:

Bilinmiyor: Kilo artışı, karaciğer fonksiyon testlerinde anormallik

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 (TUFAM)'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 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 grubu: 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, setirizinin afinitesinin (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 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 endotel göçünü 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 güvenilirlik:

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.

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.

EKG'lerde levosetirizinin QT aralığı üzerine etkisi görülmemiştir.

Pediyatrik Popülasyon

Levosetirizin tabletlerin pediyatrik 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 düzeltmiş ve sağlıkla ilişkili yaşam kalitesini artırmıştır.

6 yaşın altındaki çocuklarda, kısa ve uzun dönem birtakım terapötik çalışmalardan klinik etkililik kurulmuştur:

- Alerjik riniti olan 2-6 yaş arasındaki 29 çocuğun 4 hafta boyunca günde 2 kez 1.25 mg levosetirizinle tedavi edildiği bir klinik çalışma
- Alerjik rinit veya kronik idiyopatik ürtikeri olan 1-5 yaş arasındaki 114 çocuğun 2 hafta boyunca günde 2 kez 1.25 mg levosetirizinle tedavi edildiği bir klinik çalışma
- Alerjik rinit veya kronik idiyopatik ürtikeri olan 6-11 aylık 45 çocuğun 2 hafta boyunca günde 2 kez 1.25 mg levosetirizinle tedavi edildiği bir klinik çalışma
12-24 aylık levosetirizinle tedavi edilen 255 atopik hastanın dahil edildiği bir uzun dönem (18 ay) klinik çalışma

1-5 yaş arası çocuklarda yürütülen kısa dönem çalışmalarda güvenlilik profili benzer bulunmuştur.

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 eliminasyon sürecinde hiç bir kiral inversiyon olmaz.

Emilim:

Levosetirizin, oral yolla alındığında hızla ve büyük oranda emilmektedir. Yetişkinlerde, plazma doruk konsantrasyonlarına dozlamadan 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. Dağılım hacmi 0.4 l/kg olduğundan, levosetirizinin 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 ± 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. Dözün sadece %12.9'u feçesle 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

Böbrek yetmezliği:

Levosetirizinin vücuttan görünen temizlenmesi 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:

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 klerensi pediatrik popülasyonda yetişkinlerdekine göre %30 daha fazla, eliminasyon yarı ömrü %24 daha kısa bulunmuştur. 6 yaşın altındaki pediatrik 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.

Gerivatrik 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 klerensi 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.

Cinsiyet:

Cinsiyetin potansiyel etkisi için 77 hastaya (40 erkek, 37 kadın) ait farmakokinetik sonuçlar değerlendirilmiştir. Yarılanma ömrü kadınlarda (7.08 ± 1.72 saat), erkeklere (8.62 ± 1.84 saat) göre kısmen daha kısadır. Bununla birlikte, vücut ağırlığına göre ayarlanmış klerensler kadınlarda (0.67 ± 0.16 ml/dak./kg) erkeklerdeki ile (0.59 ± 0.12 ml/dak./kg) benzerdir.

Aynı günlük dozlar ve dozlama aralıkları normal böbrek fonksiyonu olan kadına ve erkeğe uygulanabilir.

İrk:

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

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 klerens %40 azalmıştır.

Farmakokinetik/farmakodinamik ilişki

Histamin ile indüklenen deri reaksiyonlarında aksiyon plazma konsantrasyonları ile faz dışıdır.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

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

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

Sodyum asetat

Asetik asit

Maltitol (E965)

Gliserol %85

Metil parahidroksibenzoat (E218)

Propil parahidroksibenzoat (E216)

Sakarin sodyum

Tutti Frutti Aroması

Saf su

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3. Raf ömrü

Raf ömrü 24 aydır.

İlk açıldıktan sonra 3 aydır.

6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında, çocukların göremeyeceği, erişemeyeceği yerlerde ve ambalajında saklayınız.

Açıldıktan sonra 25°C'de saklanmalı ve 3 ay içinde tüketilmelidir.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Çocuk emniyetli beyaz polipropilen kapak ile kapatılmış, 10 ml derecelendirilmiş oral şırıngalı bal rengi cam şişe (Tip III, 200 ml)

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

Mustafa Nevzat İlaç Sanayii A.Ş.

Prof. Dr. Bülent Tarcan Sok., Pak İş Merkezi No: 5/1

34349 Gayrettepe, İstanbul

Tel: 0212 337 38 00

8. RUHSAT NUMARASI

Bu belge 5070 sayılı Elektro nik İmza Kanunu uyarınca elektronik olarak imzalanmıştır. Doküman <http://ebs.tic.gov.tr/Basvuru/Elmza/Kontrol> adresinden kontrol edilebilir. Güvenli elektro nik imza asit ile aynıdır. Doküman için dogru ma kodu : 1SHY3 RG83S HY3M0 FYRG8 3M0Fy

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: -

Ruhsat yenileme tarihi: -

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu uyarınca elektronik olarak imzalanmıştır. Doküman <http://ebs.titck.gov.tr/Basvuru/Eimza/Kontrol> adresinden kontrol edilebilir. Güvenli elektronik imza asli ile aynıdır. Dokümanın doğruluğu ma kodu : 1SHY3 RG83S HY3M0 FYRG8 3M0Fy