

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

LEVOSETİL 5 mg/ml Oral Damla, Çözelti

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

1 ml oral damla için:

Levosetirizin dihidroklorür 5 mg

#### Yardımcı maddeler:

Metil paraben 0,3375 mg

Propil paraben 0,03375 mg

Yardımcı maddeler için 6.1.'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Oral damla.

Berrak ve renksiz çözelti.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

LEVOSETİL, yetişkinlerde ve 2 yaşından büyük çocuklarda, alerjik rinit (persistan alerjik rinitdahil) ve ürtikerin semptomatik tedavisinde endikedir.

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

1 ml LEVOSETİL Oral Damla, Çözelti, 20 damladır.

*2 – 6 yaş arası çocuklarda*

Önerilen günlük doz günde iki defa 1,25 mg şeklinde alınan 2,5 mg'dır (günde iki defa 5 damla)

*6 – 12 yaş arası çocuklarda*

Önerilen günlük doz 5 mg'dır (20 damla).

*12 yaş ve üzeri ergenler ile yetişkinlerde*

Önerilen günlük doz 5 mg'dır (20 damla).

*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:**

Damlalar bir kaşığa dökülmeli ya da suda seyreltilmeli ve oral olarak alınmalıdır.

Eğer seyreltilecekse, özellikle çocuklarda, damlaların ekleneceği su hacminin hastanın yutabileceği su miktarı göz önüne alınarak ayarlanması gerekmektedir. Oral damla seyreltikten hemen sonra ağızdan alınmalıdır. Damlaları sayarken, şişe dik olarak tutulmalıdır (baş aşağı).

Damla akışının durması halinde, eğer doğru damla sayısına ulaşamamışsa, şişe çevrilerek dik pozisyona getirilir, sonra tekrar baş aşağı tutulur ve damlaları saymaya devam edilir.

Damla, yemeklerle birlikte veya yemeklerden bağımsız olarak alınabilir.

### **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:

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

## Böbrek Fonksiyon Bozukluğu Olan Hastalarda Doz Ayarlanması:

Grup	Kreatinin Klerensi (ml/dak.)	Doz ve Doz sıklığı
Normal	$\geq 80$	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 LEVOSETİL'in infantlarda ve 2 yaşından küçük çocuklarda kullanımını desteklemek için yeterli değildir (ayrıca Bkz. Bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

### **4.3. Kontrendikasyonlar**

LEVOSETİL, levosetirizine, setirizine, hidroksizine, 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).

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 LEVOSETİL'in infantlarda ve 2 yaşından küçük çocuklarda kullanımını desteklemek için yeterli değildir. (ayrıca Bkz. Bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

LEVOSETİL, metil paraben ve propil paraben içerdiğinden, alerjik reaksiyonlara (muhtemelen gecikmiş) neden olabilir.

### **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.

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

**Pediyatrik popülasyon:** Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekillerinde böyle bir çalışma yürütülmemiştir.

**Geriatrik popülasyon:** Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekillerinde böyle bir çalışma yürütülmemiştir.

### **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. Levosetirizin oral kontraseptiflerle eş zamanlı kullanımının kontrasepsiyon etkinliğini azaltması beklenmez.

### **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 güvenilirlik 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 / Fertilité**

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, 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:

<b>Tercih edilen İsim (WHOART)</b>	<b>Plasebo (n=771)</b>	<b>Levosetirizin 5 mg (n=935)</b>
Bas 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.

<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 5mg (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 LEVOSETİL'in 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  $< 1/1.000$ ), 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, okülojirasyon (göz küresinin istem dışı herhangi bir yönde hareketi)

### **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 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), eklem ağrısı

### **Böbrek ve idrar yolu 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 (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 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, setirizinin afinitesinin (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 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'in etki başlangıcı, ilaç alımından 1 saat sonra gözlenmiştir.

*İn vitro* çalışmalarda ("Boyden Chamber" ve hücre tabakalama teknikleri), levosetirizin, cilt ve akciğer hücreleri boyunca eotaksin ile indüklenen, eozinofil endotel göçünü inhibe ettiği gösterilmiştir. *İn 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'in 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 hastalar ile 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.

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, levosetirizin kronik idiyopatik ürtikere ek olarak diğer ürtiker koşulları için semptomatik rahatlama sağlamakta etkili olması beklenmektedir.

EKG'lerde levosetirizin 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 düzeltilmiş

ve sağlıkla ilişkili yaşam kalitesini artırmıştır.

6 yaşın altındaki çocuklarda, kısa ve uzun dđnem birtakım terapđtik çalışmalardan klinik etkililik kurulmuştur:

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

1-5 yaş arası çocuklarda yőrutđlen kısa dđnem çalışmalarda gđvenlilik profili benzer bulunmuştur.

## 5.2. Farmakokinetik ızellikler

### Genel ızellikler

Levosetirizinin farmakokinetiği, denekler arası değişkenliği dđřuk, doz ve zamandan bağımsız olarak doğrusaldır. Farmakokinetik profili, tek enantiyomer veya setirizin olarak verildiğinde aynıdır. Emilim ve eliminasyon sőrecinde hiç bir kiral inversiyon olmaz.

### Emilim:

Levosetirizin, oral yolla alındığında hızla ve bđyrek oranda emilmektedir. Yetişkinlerde, plazma doruk konsantrasyonlarına dozlamadan 0.9 saat sonra ulaşılmaktadır. Kararlı duruma iki gđn sonra ulaşılır. Tek ve tekrarlanan gđnde 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 kđpeklerde, en yđksek doku konsantrasyonu karaciğer ve bđbreklerde, en dđřuk 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 inhibitđrlerinin eş zamanlı alımından kaynaklanan farkların ihmal edilebilir olması beklenmektedir. Metabolik yolaklar, aromatik oksidasyonu, N- ve O- dealkilasyonu ve taurin konjugasyonunu kapsar. Dealkilasyon yolaklarında birincil olarak CYP 3A4 ile dđzenlenirken; aromatik oksidasyon, çoklu ve/veya tanımlanmamış CYP izoformlarını içerir. Levosetirizin 5 mg oral doz ile ulaşılan doruk konsantrasyonların őrstünde bile 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ve 3A4 CYP izoenzimlerinin aktiviteleri őrzerinde herhangi bir etki gđstermemiřtir.

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  $0.63 \text{ ml/dk/kg}$ 'dır. Levosetirizin ve metabolitlerinin başlıca eliminasyon yolu idrardır, dozun ortalama %85.4'ü, idrarla vücuttan atılırlar. Dozun 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  $C_{maks}$   $450 \text{ ng/ml}$ 'dir ve ortalama 1.2 saatte görülmüştür, vücut ağırlığı normalize edildiğinde toplam vücut klerensi 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.

#### Geriatrik 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 ( $7.08 \pm 1.72$  saat), erkeklere ( $8.62 \pm 1.84$  saat) göre kısmen daha kısadır. Bununla birlikte, vücut ağırlığına göre ayarlanmış klerensler kadınlarda ( $0.67 \pm 0.16$  ml/dak./kg) erkeklerdeki ile ( $0.59 \pm 0.12$  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 levosetirizin farmakokinetik özelliklerinin ırklara göre farklılık göstermesi beklenmez. Rasemik setirizin kinetiğinde ırkla ilişkili farklılıklar gözlenmemiştir.

### Karaciğer yetmezliği:

Levosetirizin 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 güvenlik verileri**

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

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

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

Propilen glikol

Gliserin

Metil paraben

Propil paraben

Sakarın sodyum

Sodyum asetat trihidrat

Asetik asit (pH ayarı için)

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, LDPE damlalıklı bal rengi cam şişe (Tip III, 20 ml)

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

Kullanılmamış ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıkları Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

## **7. RUHSAT SAHİBİ**

World Medicine İlaç San. ve Tic. A.Ş.

Bağcılar/İstanbul

## **8. RUHSAT NUMARASI**

2023/486

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

İlk ruhsat tarihi: 12.12.2023

Ruhsat yenileme tarihi:

## **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**