# KISA ÜRÜN BİLGİSİ

## 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

LEVİSET® 5 mg film kaplı tablet

## 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

**Etkin madde:**

Her bir film kaplı tablet:

| | |
|---|---|
| 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 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 film kaplı tablet).

12 yaş ve üzeri adölesanlar ile yetişkinlerde

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

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

Yaşlılarda:
Orta-ağır şiddette böbrek yetmezliği olan hastalarda dozun ayarlanması önerilir (Bkz. Bölüm 4.2).

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. Levosetirizin 5 mg film kaplı tablet ile yapılan klinik çalışmalar, 6 aylık tedavi dönemi için 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 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:

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

  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 diyaliz hastalarında | < 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.

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 4.2).

**Pediyatrik popülasyon:**
6 ila 12 yaş arası çocuklar:
Önerilen günlük doz 5 mg'dır (1 film kaplı tablet).
2 ila 6 yaş arası çocuklar için film kaplı tablet formülasyonunda dozajın ayarlanması mümkün değildir. Levosetirizin pediatrik formülasyonunun kullanılması tavsiye edilir.

**Geriyatrik popülasyon:**
Orta ila şiddetli böbrek yetmezliği olan yaşlı hastalarda dozun ayarlanması önerilir (Bkz. Bölüm 4.2).

**4.3. Kontrendikasyonlar**
LEVİSET, herhangi bir piperazin türevi veya yardımcı maddelerden herhangi birine (Bölüm 6.1'de listelenmiştir) karşı aşırı duyarlılığı olanlarda kontrendikedir.

Ağır böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi <10 ml/dak) olan hastalarda kontrendikedir.

**4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**
Film kaplı 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).

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.

Bu ürün 63,5 mg laktoz monohidrat (sığır sütünden elde edilen) içerir. Nadir kalıtımsal 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 CYP3A4 indükleyicileri ya da başka bir ilaçla yapılmış etkileşim çalışması bulunmamaktadır. Levosetirizin rasemat bileşiği olan setirizin ile yapılan çalışmalarda, klinikte anlamlı advers etkileşimlerin (örn.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 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 depresanlarının setirizin veya levosetirizin ile birlikte eşzamanlı kullanımı, uyanıklıkta ve performansın bozulmasında ilave düşüşlere neden olabilir.

**Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**
Özel popülasyonlar üzerinde herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

**Pediyatrik popülasyon:**
Pediyatrik popülasyon 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 sınırlı (300 gebelik verisinden az), ya da bulunmamaktadır. Ancak levosetirizinin rasematı olan setirizin için gebe kadınlarda büyük miktarda bir veri (1000 gebelik verisinden daha fazla), herhangi bir malformasyon veya fetüs/yenidoğan toksisitesine neden olmadığını göstermiştir. Hayvan çalışmaları, gebelik, embriyonal/fetal gelişim, doğum ve doğum sonrası gelişim ile ilgili doğrudan ya da dolaylı herhangi bir zararlı etki göstermemektedir (Bkz. Bölüm 5.3).

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar; gebelik, embriyonal/fetal gelişim, doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir (Bkz. Bölüm 5.3).

**Laktasyon dönemi**
Levosetirizinin rasematı olan setirizinin insan sütüne geçmektedir. Bu nedenle, levosetirizinin de insan sütüne geçmesi olasıdır. Anne sütü verilen infantlarda levosetirizin ile ilişkili advers reaksiyonlar gözlenebilir.
Bu nedenle emziren kadınlarda LEVİSET kullanması önerilmemektedir.

**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, 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**

12-71 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: ≥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 (≥ 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 sıktır.

**Pediatrik popülasyon:**

6-11 aylık ve 1 yaş ile 6 yaş arası pediatrik hastalarda gerçekleştirilen iki plasebo kontrollü

çalışmada, 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 6-15 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 (≥1/10), yaygın (≥1/100 ila <1/10), yaygın olmayan (≥1/1.000 ila <1/100), seyrek (≥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 hastalıkları**

Bilinmiyor: İştah artışı

**Psikiyatrik hastalıklar**
Çok seyrek: 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

**Göz hastalıkları**
Bilinmiyor: Görme bozukluğu, bulanık görme, okülojirasyon

**Kulak ve iç kulak hastalıkları**
Bilinmiyor: Vertigo

**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

**Deri ve deri altı doku hastalıkları**
Bilinmiyor: Anjiyonörotik ödem, sabit ilaç erüpsiyonu, kaşıntı, döküntü, ürtiker

**Kas- iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları**
Bilinmiyor: Kas ağrısı (miyalji), artralji

**Böbrek ve idrar yolu hastalıkları**
Bilinmiyor: Dizüri, idrar retansiyonu

**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 $H_1$-reseptör antagonistidir.

Bağlanma çalışmaları, levosetirizinin insan $H_1$-reseptörlerine yüksek afinitesi olduğunu göstermektedir (Ki = 3,2 nmol/l). Levosetirizin afinitesi, setirizininkinin (Ki = 6,3 nmol/l) iki katıdır. Levosetirizin, 115 ± 38 dakikalık bir yarılanma ömrü ile $H_1$-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.

*İn vitro* çalışmalarda ("Boyden Chamber" ve hücre tabakalama teknikleri), levosetirizin, cilt ve akciğer hücreleri boyunca eotaksin ile indüklenen, eozinofil transendotel migrasyonunu 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'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 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.

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.

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

Levosetirizinin EKG'de QT aralığı üzerine etkisi gözlenmemiştir.

**5.2. Farmakokinetik özellikler**

**Genel özellikler**

Levosetirizinin farmakokinetiği, bireyler 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 0,4l/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 yolaklar, aromatik oksidasyonu, N- ve O- dealkilasyonu ve taurin konjugasyonunu kapsar. Dealkilasyon yolaklarında 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, Levosetirizin 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 atılırlar. Dozun sadece %12,9'u feçesle atılmaktadır. Levosetirizin 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, kreatinin klerensi ile korelasyon gösterir. Bu yüzden, levosetirizinin alım aralıklarının, orta ve ağır şiddette böbrek yetmezliği olan hastalarda, kreatinin klerensine göre ayarlanması önerilir. Anurik son evre böbrek hastası olan bireylerde, toplam sistemik klerens, normal bireylerle 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 ulaşılmış, yetişkinlere kıyasla pediyatrik popülasyonda, normalleştirilmiş ağırlıkta, total vücut klerensi %30 daha fazla bulunmuş ve eliminasyon yarı ömrü %24 daha kısa olmuştur. 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 bireyler 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 düşük bulunmuştur. 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±1,72 saat) yarı ömür erkeklere (8,62±1,84 saat) göre biraz daha kısaydı. Ancak kadınlarda (0,67±0,16 ml/dk/kg) vücut ağırlığı ayarlanmış oral klerens erkeklerdekine (0,59±0,12 ml/dk/kg) benzer görünmektedir. Böbrek fonksiyonları normal olan kadın ve erkeklerde aynı dozlar ve doz aralıkları geçerlidir.

Irk:
Irkın levosetirizine etkisi çalışılmamıştır. Levosetirizin primer olarak böbrekten atıldığına ve kreatinin klerensinde önemli ırksal farklılıklar olmadığına göre, levosetirizinin farmakokinetik karakterinin ırklar arasında farklılık göstermesi beklenmez. Rasemik setirizin ile de ırka bağlı bir değişiklik görülmemiştir.

Karaciğer yetmezliği:
Karaciğer yetmezliği olan hastalarda levosetirizinin 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 / farmakodinemik 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, genotoksisite veya karsinojenisite 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

Film Kaplama (Opadry Beyaz (Y-1-7000))
Titanyum dioksit (E171)
HPMC 2910/Hipromelloz (E464)
Makrogol/PEG (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 kaplı 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 Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri"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**