

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

VİVİD 5 mg film kaplı tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Levosetirizin dihidroklorür 5 mg

#### Yardımcı madde(ler):

Laktoz monohidrat (sığır sütü kaynaklı) 64 mg

Yardımcı maddeler için 6.1' e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet,

VİVİD, beyaz ile uçuk beyaz arası renkte, oval ve bikonveks film kaplı tabletlerdir. Tabletlerin, bir yüzünde "L9CZ", diğer yüzünde ise "5" işareti oyulmuş şekilde bulunmaktadır.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

VİVİD, 6 yaşın üzerindeki hastalarda, alerjik rinit (intermittan/persistan veya mevsimsel/perennial) ve kronik idiyopatik 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 ergenler ile yetişkinlerde*

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

*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) 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 film kaplı tablet ile klinik çalışmalar, 6 aylık bir tedavi dönemi için mevcuttur. Kronik ürtiker ve kronik alerjik rinit için; rasemat'a (setirizine) ait bir yıla kadar klinik deneyim mevcuttur.

### Uygulama şekli:

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

### Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

#### Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

- Doz aralıkları kişinin böbrek fonksiyonlarına göre bireyselleştirilir. Doz ayarlaması, aşağıdaki tablo uyarınca yapılır. Bu doz tablosunu kullanmak için, hastanın kreatinin klerensi (CLcr) ml/dak olarak hesaplanmalıdır. CLcr ml/dak değeri, serum kreatinin (mg/dl) değerinin aşağıdaki formüle uygulanmasıyla hesaplanır:

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

#### Böbrek Fonksiyonları Bozuk Olan Hastalar İçin Doz Ayarlaması:

Grup	Kreatinin Klirensi (ml/dakika)	Dozaj ve Sıklığı
Normal	≥ 80	Günde bir kez 5 mg
Hafif	50 – 79	Günde bir kez 5 mg
Orta	30 - 49	İki günde bir kez 5 mg
Ağır	< 30	Üç günde bir kez 5 mg
Son dönem böbrek yetmezliği ve diyalizdeki hastalarda	< 10	Kontrendike

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

#### Pediyatrik popülasyon:

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

#### Geriyatrik popülasyon:

Bkz., Bölüm 4.2. Böbrek/Karaciğer yetmezliği

### 4.3. Kontrendikasyonlar

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

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

### 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

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

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

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

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

Galaktoz intoleransı, Lapp laktaz eksikliği veya glukoz-galaktoz malabsorpsiyonu gibi nadir kalıtsal sorunları olan hastalar bu ilacı kullanmamalıdır.

### 4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

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

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

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

VİVİD'in rasemat bileşiği olan setirizinin alkolün etkisini artırmadığı gösterilmiş olsa da, hassas hastalarda, alkol veya diğer santral sinir sistemi depresanlarının setirizin veya VİVİD ile birlikte eşzamanlı kullanımının, santral sinir sistemi üzerine etkisi olabilir.

### 4.6. Gebelik ve laktasyon

#### Genel tavsiye:

Gebelik kategorisi B dir.

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

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

### **Gebelik dönemi:**

VİVİD için gebelikte kullanım ile ilgili klinik veri bulunmamaktadır. Hayvanlarda yapılan çalışmalarda, gebelik, embriyonal/föetal gelişim, doğum ve doğum sonrası gelişim üzerinde doğrudan ya da dolaylı herhangi bir zararlı etki bildirilmemiştir.

Ancak gebe kadınlarda yeterince çalışma yapılmamıştır.

Gebe kadınlara reçetelenirken dikkatli olunmalıdır.

### **Laktasyon dönemi:**

Setirizin insan sütüne geçmektedir.

Emziren kadınların kullanması önerilmez.

### **Üreme yeteneği /Fertilite:**

Hayvanlarda yapılan çalışmalar, levosetirizinin fertilitiye bir etkisinin olmadığını göstermiştir.

## **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**

12-71 yaş grubundaki kadın ve erkeklerde yapılan terapötik çalışmalarda, levosetirizin 5mg grubundaki hastaların %15.1' inde, plasebo grubundaki hastaların %11.3'ünde 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:  $\geq 1/100$ ,  $\leq 1/10$ ) aşağıdaki advers ilaç reaksiyon insidansları bildirilmiştir:

<b>Tercih edilen İsim (WHOART)</b>	<b>Plasebo (n=771)</b>	<b>Levosetirizin 5 mg (n=935)</b>
Başağrısı	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  $\leq 1/100$ ), 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.

### **Pediyatrik Popülasyon**

Yaşları 6-11 ay ve 1 yaş ile 6 yaştan küçük pediyatrik 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:

<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)

1 haftadan daha az ile 13 haftaya kadar değişen çeşitli periyotlarda 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:

<b>Tercih edilen isim</b>	<b>Plasebo (n=240)</b>	<b>Levosetirizin 5 mg (n=243)</b>
Başağrısı	5 (%2.1)	2 (%0.8)
Somnolans	1 (%0.4)	7 (%2.9)

### **Pazarlama sonrası deneyim:**

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

### **Bağışıklık sistemi hastalıkları**

Çok seyrek: Anafilaktik şok dahil aşırı duyarlılık

Bilinmiyor: Anafilaksiyi içeren hipersensitivite reaksiyonu

**Metabolizma ve beslenme bozuklukları:**

Bilinmiyor: İştah artışı

**Psikiyatrik hastalıklar**

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

**Sinir sistemi hastalıkları**

Yaygın: Baş ağrısı, somnolans

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

**Kulak ve iç kulak bozuklukları**

Bilinmiyor: Vertigo

**Göz hastalıkları**

Bilinmiyor: Görme bozukluğu, bulanık görme, okülojirasyon

**Kardiyak hastalıklar**

Çok seyrek: Palpitasyonlar, taşikardi

**Solunum, torasik ve mediastinal hastalıklar**

Bilinmiyor: Dispne

**Gastrointestinal bozukluklar**

Yaygın: Ağız kuruluğu

Yaygın olmayan: Karın ağrısı

Bilinmiyor: Bulantı, kusma

**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)

**Genel Bozukluklar ve Uygulama Bölgesine İlişkin Hastalıkları**

Yaygın: Halsizlik

Yaygın olmayan: Asteni

Bilinmiyor: Ödem

**Tektikler**

Bilinmiyor: Kilo artışı, karaciğer fonksiyon testlerinde anormallik

**Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması**

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonların 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 yetişkinlerde uyuşukluk; çocuklarda ise önce ajitasyon ve huzursuzluk, ardından da uyuşukluk olabilir.

Tedavi:

Levosetirizin'in bilinen spesifik bir antidotu yoktur.

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

### 5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ

#### 5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik Grup: Sistemik antihistaminik, piperazin türevi

ATC Kodu: R06A E09

#### Etki Mekanizması

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

Bağlanma çalışmaları, levosetirizinin insan 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 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.

*İn vitro* çalışmalarda ("Boyden Chamber" ve hücre tabaka teknikleri), levosetirizinin cilt ve akciğer hücreleri boyunca eotaksin ile indüklenen, eozinofil transendotelial 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 etkinliği 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 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.

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

EKG'lerde levosetirizinin QT aralığı üzerine etkisi görülmemiştir.

## **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 bulunmamasından dolayı, levosetirizinin diğer maddelerle, diğer maddelerin de levosetirizin ile etkileşimi beklenmez.

#### Eliminasyon:

Yetişkinlerdeki plazma yarılanma ömrü  $7.9 \pm 1.9$  saattir. Küçük çocuklarda yarılanma ömrü daha kısadır. Yetişkinlerde ortalama görünür toplam vücut klerensi 0.63 ml/dk/kg'dır. Levosetirizin ve metabolitlerinin başlıca eliminasyon yolu idrardır, dozun ortalama %85.4'ü, idrarla vücuttan atılırlar. Dozun sadece %12.9'u dışkı yoluyla atılmaktadır. Levosetirizin hem glomerül filtrasyonu, hem de aktif tübül sekresyonla vücuttan atılır.

#### Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Levosetirizin doğrusal farmakokinetik sergiler.

#### **Hastalardaki karakteristik özellikler:**

##### İrk:

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

##### Cinsiyet:

Levosetirizin doruk plazma konsantrasyonları ve total emilimi erkeklere kıyasla kadınlarda yaklaşık %20 ve %15 daha yüksektir. Genellikle, yarılanma ömrü kadınlarda (7.1 saat), erkeklere (8.6 saat) göre kısmen daha kısa olma eğilimindedir. Bununla birlikte, vücut ağırlığına göre ayarlanmış klerensler kadınlarda (0.67 ml/dak/kg) erkeklerdekine (0.59 ml/dak/kg) benzerdir. Bu farklar klinik olarak anlamlı değildir ve bu nedenle benzer günlük dozlar ve dozlama aralıkları kadına ve erkeğe uygulanabilir.

##### Böbrek/Karaciğer 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. Anürik 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 hastalarda:

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

### **5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri**

Klinik öncesi verilerde, geleneksel güvenlik 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 sütü kaynaklı)  
Mikrokristalin selüloz  
Magnezyum stearat (E572)  
Hipromelloz (E464)  
Titanyum dioksit (E171)  
Polietilen glikol (PEG 400)

### **6.2. Geçimsizlikler**

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

### **6.3. Raf ömrü**

24 ay.

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

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

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

PVC/PVDC/Al blister ambalajlarda 10 ve 20 film kaplı tabletler

### **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 Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri”ne uygun olarak imha edilmelidir.

## **7. RUHSAT SAHİBİ**

Synthon BV / Hollanda lisansı  
Abdi İbrahim İlaç San. ve Tic. A.Ş.  
Reşitpaşa Mahallesi, Eski Büyükdere Cad. No:4  
34467 Maslak-Sarıyer/İstanbul

## **8. RUHSAT NUMARASI**

248/51

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

İlk ruhsat tarihi :15.02.2013

Ruhsat yenileme tarihi :

## **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**