

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Xozal 5mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 5mg διυδροχλωρική λεβοσετιριζίνη. Έκδοχο με γνωστή δράση: 63,50 mg μονοϋδρική λακτόζη ανά δισκίο.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Λευκό μέχρι υπόλευκο, ωοειδές, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο, με λογότυπο ενός Y στη μια όψη.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Τα Xozal 5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία ενδείκνυνται για τη συμπτωματική θεραπεία της αλλεργικής ρινίτιδας (συμπεριλαμβανομένης της εμμένουσας αλλεργικής ρινίτιδας) και της κνίδωσης σε ενήλικες και παιδιά ηλικίας 6 ετών και άνω.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Ενήλικοι και έφηβοι ηλικίας 12 ετών και άνω:

Η ημερήσια συνιστώμενη δόση είναι 5mg (1 επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο).

I.1.1

I.1.2 Ηλικιωμένοι

Συνιστάται προσαρμογή της δόσης σε ηλικιωμένους ασθενείς με μέτρια έως βαριά νεφρική ανεπάρκεια (βλ. παρακάτω Νεφρική ανεπάρκεια).

I.1.3 Νεφρική ανεπάρκεια

Τα διαστήματα μεταξύ δύο δόσεων πρέπει να εξατομικεύονται ανάλογα με τη νεφρική λειτουργία. Συμβουλευθείτε τον παρακάτω πίνακα και προσαρμόσετε τη δόση όπως συνιστάται. Για να χρησιμοποιήσετε αυτό το δοσολογικό πίνακα, χρειάζεται να υπολογισθεί η κάθαρση κρεατινίνης (CL_{cr}) του ασθενούς σε ml/λεπτό. Η CL_{cr} (ml/min) υπολογίζεται από την κρεατινίνη ορού (mg/dl) με τον ακόλουθο τύπο:

$$CL_{cr} = \frac{[140 - \text{ηλικία (έτη)}] \times \text{βάρους (kg)}}{72 \times \text{κρεατινίνη ορού (mg/dl)}} \quad (\times 0,85 \text{ για γυναίκες})$$

Προσαρμογές δοσολογίας για ασθενείς με ανεπάρκεια νεφρικής λειτουργίας:

Ομάδα	Κάθαρση κρεατινίνης (ml/λεπτό)	Δόση και συχνότητα
Φυσιολογική λειτουργία	≥80	1 δισκίο/ημέρα
Ήπια ανεπάρκεια	50-79	1 δισκίο/ημέρα
Μέτρια	30-49	1 δισκίο/2 ημέρες
Βαριά	<30	1 δισκίο/3 ημέρες
Τελικό στάδιο νεφροπάθειας - Ασθενείς σε αιμοκάθαρση	<10	Αντενδείκνυται

Σε παιδιατρικούς ασθενείς που πάσχουν από νεφρική ανεπάρκεια, η δόση θα πρέπει να εξατομικεύεται ανάλογα με την κάθαρση κρεατινίνης και το σωματικό βάρος του ασθενούς. Δεν υπάρχουν συγκεκριμένα δεδομένα για παιδιά με νεφρική ανεπάρκεια.

Ηπατική ανεπάρκεια

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς μόνο με ηπατική ανεπάρκεια. Σε ασθενείς με ηπατική και νεφρική ανεπάρκεια συνιστάται προσαρμογή της δόσης (βλ. παραπάνω Νεφρική ανεπάρκεια).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Παιδιά ηλικίας από 6 έως 12 ετών:

Η ημερήσια συνιστώμενη δόση είναι 5 mg (1 επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο).

Για παιδιά ηλικίας από 2 έως 6 ετών, δεν είναι δυνατή η προσαρμογή της δόσης της μορφής επικαλυμμένου με λεπτό υμένιο δισκίου. Συνιστάται να χρησιμοποιείται μια παιδιατρική μορφή της λεβοσετιριζίνης.

Τρόπος χορήγησης

Το επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο πρέπει να λαμβάνεται από το στόμα, να καταπίνεται ολόκληρο με κάποιο υγρό και μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς τροφή. Συνιστάται η ημερήσια δόση να λαμβάνεται σε μία λήψη.

Διάρκεια χρήσης:

Η διαλείπουσα αλλεργική ρινίτιδα (συμπτώματα διάρκειας μικρότερης των 4 ημερών την εβδομάδα ή των 4 εβδομάδων το χρόνο) πρέπει να αντιμετωπίζεται σύμφωνα με τη νόσο και το ιστορικό της. Η θεραπεία μπορεί να διακοπεί εφόσον εξαφανιστούν τα συμπτώματα και να ξαναρχίσει όταν αυτά επανεμφανιστούν. Σε περίπτωση εμμένουσας αλλεργικής ρινίτιδας (συμπτώματα διάρκειας μεγαλύτερης των 4 ημερών την εβδομάδα ή των 4 εβδομάδων το χρόνο), μπορεί να προταθεί να συνεχιστεί η θεραπεία του ασθενούς κατά τη διάρκεια της περιόδου έκθεσής του στα αλλεργιογόνα.

Σήμερα υπάρχει διαθέσιμη κλινική εμπειρία με τη χρήση λεβοσετιριζίνης για διάστημα θεραπείας τουλάχιστον 6 μηνών. Στη χρόνια κνίδωση και τη χρόνια αλλεργική ρινίτιδα υπάρχει κλινική εμπειρία με τη χρήση σετιριζίνης (του ρακεμικού) για διάστημα μέχρι ενός έτους.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία, στη σετιριζίνη, στην υδροξυζίνη, σε οποιαδήποτε άλλα παράγωγα της πιπεραζίνης, ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Βαριά νεφρική ανεπάρκεια με κάθαρση κρεατινίνης μικρότερης των 10 ml/λεπτό.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Συνιστάται προσοχή στην ταυτόχρονη λήψη οινοπνεύματος (βλ. παράγραφο 4.5).

Απαιτείται προσοχή σε ασθενείς με προδιαθεσικούς παράγοντες κατακράτησης ούρων (π.χ. βλάβη του νωτιαίου μυελού, προστατική υπερπλασία) καθώς η λεβοσετιριζίνη μπορεί να αυξήσει την κατακράτηση ούρων.

Τα αντιϊσταμινικά αποκλείουν την απάντηση σε δερματικά τεστ αλλεργίας. Απαιτείται μια περίοδος έκπλυσης (3 ημερών) πριν την πραγματοποίηση των τεστ.

Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, έλλειψη ενζύμου Lapp λακτάσης ή δυσασπορρόφησης γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φάρμακο.

Μπορεί να εμφανιστεί κνησμός μετά τη διακοπή της λεβοσετιριζίνης, ακόμα και αν τα συμπτώματα δεν υπήρχαν πριν την έναρξη της αγωγής. Τα συμπτώματα μπορεί να υποχωρήσουν αυτόματα. Σε ορισμένες περιπτώσεις, τα συμπτώματα μπορεί να είναι αρκετά έντονα ώστε να απαιτείται η επανεκκίνηση της αγωγής. Τα συμπτώματα αναμένεται να υποχωρήσουν με την επανεκκίνηση της αγωγής.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν συνιστάται η χρήση της μορφής των επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων σε παιδιά ηλικίας κάτω των 6 ετών, εφόσον η φαρμακοτεχνική αυτή μορφή δεν επιτρέπει την κατάλληλη προσαρμογή της δόσης. Συνιστάται η χρήση μιας παιδιατρικής μορφής της λεβοσετιριζίνης.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν γίνει μελέτες αλληλεπίδρασης της λεβοσετιριζίνης με άλλα φάρμακα (περιλαμβανομένων και των φαρμάκων που επάγουν το CYP3A4). Μελέτες με τη ρακεμική μορφή σετιριζίνης έδειξαν ότι δεν προέκυψαν κλινικώς σημαντικές ανεπιθύμητες αλληλεπιδράσεις (με αντιπυρίνη, αζιθρομυκίνη, σιμετιδίνη, διαζεπάμη, ερυθρομυκίνη, γλιπιζίδη, κετοκοναζόλη και ψευδοεφεδρίνη). Παρατηρήθηκε μια μικρή (16%) ελάττωση της κάθαρσης της σετιριζίνης σε μελέτη πολλαπλών δόσεων με θεοφυλλίνη (400 mg μία φορά την ημέρα), ενώ η αποβολή της θεοφυλλίνης δεν μεταβλήθηκε από την ταυτόχρονη χορήγηση της σετιριζίνης.

Σε μια μελέτη πολλαπλών δόσεων με τη ριτοναβίρη (600 mg δύο φορές την ημέρα) και τη σετιριζίνη (10 mg ημερησίως), ο βαθμός της έκθεσης στη σετιριζίνη αυξήθηκε κατά περίπου 40% ενώ η διάθεση της ριτοναβίρης μεταβλήθηκε ελαφρώς (-11%) μετά την ταυτόχρονη χορήγηση με σετιριζίνη.

Ο βαθμός απορρόφησης της λεβοσετιριζίνης δεν ελαττώνεται από την τροφή, μολονότι ελαττώνεται η ταχύτητα απορρόφησης.

Σε ευαίσθητους ασθενείς, η ταυτόχρονη χορήγηση σετιριζίνης ή λεβοσετιριζίνης και οινοπνεύματος ή άλλων κατασταλτικών του ΚΝΣ μπορεί να προκαλέσει επιπρόσθετη μείωση της εγρήγορσης και αλλοίωση της επίδοσης.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν υπάρχουν καθόλου ή υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα (λιγότεροι από 300 ολοκληρωμένοι τοκετοί) σχετικά με τη χρήση της λεβοσετιριζίνης σε εγκύους. Ωστόσο, υπάρχει πληθώρα δεδομένων (περισσότεροι από 1.000 ολοκληρωμένοι τοκετοί) για τη σετιριζίνη (το ρακεμικό της λεβοσετιριζίνης) τα οποία δεν υποδεικνύουν δυσπλασική ή εμβρυϊκή / νεογνική τοξικότητα. Μελέτες σε ζώα δεν υποδεικνύουν άμεσες ή έμμεσες επιβλαβείς επιδράσεις όσον αφορά στην κύηση, την εμβρυϊκή ανάπτυξη, τον τοκετό ή την μεταγεννητική ανάπτυξη (βλέπε παράγραφο 5.3). Η χρήση της λεβοσετιριζίνης μπορεί να εξεταστεί κατά την κύηση, αν θεωρείται απαραίτητο.

Θηλασμός

Η σετιριζίνη, η οποία αποτελεί το ρακεμικό της λεβοσετιριζίνης, απεκκρίνεται από το ανθρώπινο σώμα, επομένως η απέκκριση στο ανθρώπινο γάλα κατά τον θηλασμό είναι πιθανή. Ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη λεβοσετιριζίνη μπορεί να παρατηρηθούν σε βρέφη που θηλάζουν. Συνεπώς, η συνταγογράφηση λεβοσετιριζίνης σε θηλάζουσες γυναίκες πρέπει να γίνεται με προσοχή.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα για τη λεβοσετιριζίνη.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Συγκριτικές κλινικές μελέτες δεν αποκάλυψαν στοιχεία ότι η λεβοσετιριζίνη στη συνιστώμενη δοσολογία, επηρεάζει τη διανοητική εγρήγορση, την ικανότητα αντίδρασης ή την ικανότητα οδήγησης. Ωστόσο, μερικοί ασθενείς ενδεχομένως να εμφανίσουν υπνηλία, κόπωση και αδυναμία όταν λαμβάνουν λεβοσετιριζίνη. Επομένως, ασθενείς οι οποίοι προτίθενται να οδηγούν ή να απασχοληθούν σε δυνητικά επικίνδυνες δραστηριότητες ή να χειρισθούν μηχανήματα πρέπει να λαμβάνουν υπόψη την ανταπόκρισή τους στο φάρμακο.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Κλινικές μελέτες

Ενήλικες και έφηβοι ηλικίας άνω των 12 ετών

Σε κλινικές μελέτες επί γυναικών και ανδρών ηλικίας 12 μέχρι 71 ετών, το 15,1% των ασθενών της ομάδας λεβοσετιριζίνης 5mg είχαν τουλάχιστον μία ανεπιθύμητη ενέργεια, σε σύγκριση με το 11,3% στην ομάδα εικονικού φαρμάκου. Το 91,6% αυτών των ανεπιθύμητων αντιδράσεων στο φάρμακο ήταν ήπιες μέχρι μέτριας βαρύτητας.

Σε θεραπευτικές δοκιμές με λεβοσετιριζίνη, το ποσοστό ασθενών που αποσύρθηκαν από αυτές λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν 1,0% (9/935) υπό τη λεβοσετιριζίνη 5mg και 1,8% (14/771) υπό το εικονικό φάρμακο.

Οι κλινικές θεραπευτικές δοκιμές με λεβοσετιριζίνη περιέλαβαν 935 άτομα που εξετέθησαν στο φαρμακευτικό προϊόν στη συνιστώμενη δόση των 5mg ημερησίως. Από το σύνολο των παρατηρήσεων, η ακόλουθη συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών αναφέρθηκε σε ποσοστό 1% ή μεγαλύτερο (συχνές: $\geq 1/100$, $< 1/10$) υπό λεβοσετιριζίνη 5mg ή εικονικό φάρμακο:

Προτιμώμενος όρος (WHO ART)	Εικονικό φάρμακο (n= 771)	Λεβοσετιριζίνη 5mg (n= 935)
Κεφαλαλγία	25 (3,2%)	24 (2,6%)
Υπνηλία	11 (1,4%)	49 (5,2%)
Ξηροστομία	12 (1,6%)	24 (2,6%)

Κόπωση	9 (1,2%)	23 (2,5%)
--------	----------	-----------

Παρατηρήθηκαν ακόμα μη συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μη συχνές $\geq 1/1.000$, $< 1/100$), όπως αδυναμία ή κοιλιακά άλγη.

Η συχνότητα των κατασταλτικών ανεπιθύμητων ενεργειών όπως υπνηλία, κόπωση και αδυναμία ήταν αθροιστικά συχνότερη (8,1%) υπό τη λεβοσετιριζίνη 5mg παρά υπό το εικονικό φάρμακο (3,1%).

Παιδιατρικός Πληθυσμός

Σε δύο ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 6-11 μηνών και ηλικίας 1 έτους έως κάτω των 6 ετών, 159 ασθενείς εκτέθηκαν στη λεβοσετιριζίνη σε δόση 1,25 mg την ημέρα επί 2 εβδομάδες και 1,25 mg δύο φορές την ημέρα, αντιστοίχως. Η παρακάτω συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων αντιδράσεων στο φάρμακο αναφέρθηκε σε ποσοστό 1% ή υψηλότερο, σε ασθενείς που έπαιρναν λεβοσετιριζίνη ή εικονικό φάρμακο.

Κατηγορία Οργανικού Συστήματος (SOC) και Προτιμώμενος όρος	Εικονικό φάρμακο (n=83)	Λεβοσετιριζίνη (n=159)
Διαταραχές του Γαστρεντερικού Συστήματος		
Διάρροια	0	3 (1,9%)
Έμετος	1 (1,2%)	1 (0,6%)
Δυσκοιλιότητα	0	2 (1,3%)
Διαταραχές του Νευρικού Συστήματος		
Υπνηλία	2 (2,4%)	3 (1,9%)
Ψυχιατρικές διαταραχές		
Διαταραχή του ύπνου	0	2 (1,3%)

Σε παιδιά ηλικίας 6-12 ετών, διεξήχθησαν διπλές τυφλές ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες όπου 243 παιδιά εκτέθηκαν σε 5mg λεβοσετιριζίνης την ημέρα για κυμαινόμενα χρονικά διαστήματα, που κυμαίνονταν από λιγότερο της 1 εβδομάδας έως τις 13 εβδομάδες. Η παρακάτω συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων αντιδράσεων στο φάρμακο αναφέρθηκε σε ποσοστά 1% ή υψηλότερα κατά τη θεραπεία με λεβοσετιριζίνη ή το εικονικό φάρμακο.

Προτιμώμενος Όρος	Εικονικό φάρμακο (n=240)	Λεβοσετιριζίνη 5mg (n=243)
Κεφαλαλγία	5 (2,1%)	2 (0,8%)
Υπνηλία	1 (0,4%)	7 (2,9%)

Εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες μετά την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά παρατίθενται ανά Κατηγορία Οργανικού Συστήματος και ανά συχνότητα. Η συχνότητα ορίζεται ως εξής: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), μη συχνές ($\geq 1/1000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), όχι γνωστή συχνότητα (δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

- Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος:
Όχι γνωστή συχνότητα: υπερευαισθησία συμπεριλαμβανομένης της αναφυλαξίας
- Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης:
Όχι γνωστή συχνότητα: αυξημένη όρεξη
- Ψυχιατρικές διαταραχές:
Όχι γνωστή συχνότητα: επιθετικότητα, διέγερση, ψευδαισθήση, κατάθλιψη, αϋπνία, ιδεασμός αυτοκτονίας
- Διαταραχές του νευρικού συστήματος:
Όχι γνωστή συχνότητα: σπασμός, παραισθησία, ζάλη, συγκοπή, τρόμος, δυσγευσία
- Διαταραχές του Ωτός και του Λαβυρίνθου:

- Όχι γνωστή συχνότητα: ίλιγγος
- Οφθαλμικές διαταραχές:
Όχι γνωστή συχνότητα: διαταραχές όρασης, θαμπή όραση
- Καρδιακές διαταραχές:
Όχι γνωστή συχνότητα: αίσθημα παλμών, ταχυκαρδία
- Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου:
Όχι γνωστή συχνότητα: δύσπνοια
- Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος:
Όχι γνωστή συχνότητα: ναυτία, έμετος, διάρροια
- Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων:
Όχι γνωστή συχνότητα: ηπατίτιδα
- Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών:
Όχι γνωστή συχνότητα: δυσουρία, κατακράτηση ούρων
- Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού:
Όχι γνωστή συχνότητα: αγγειονευρωτικό οίδημα, τοπικό φαρμακευτικό εξάνθημα, κνησμός, εξάνθημα, κνίδωση
- Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος, του συνδετικού ιστού και των οστών:
Όχι γνωστή συχνότητα: μυαλγία, αρθραλγία
- Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης:
Όχι γνωστή συχνότητα: οίδημα
- Παρακλινικές εξετάσεις:
Όχι γνωστή συχνότητα: αύξηση σωματικού βάρους, μη φυσιολογικές ηπατικές δοκιμασίες

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Μετά τη διακοπή της λεβοσετιριζίνης μπορεί να εμφανιστεί κνησμός.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων, Μεσογείων 284, 15562 Χολαργός, Αθήνα Τηλ.: 213 2040380/337, Φαξ: 210 6549585. Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

4.9 Υπερδοσολογία

Συμπτώματα

Τα συμπτώματα υπερδοσολογίας περιλαμβάνουν υπνηλία στους ενήλικες. Στα παιδιά, μπορεί να εμφανιστούν αρχικά διέγερση και νευρική κατάσταση, με επακόλουθη υπνηλία.

Αντιμετώπιση υπερδοσολογίας

Δεν υπάρχει γνωστό ειδικό αντίδοτο για τη λεβοσετιριζίνη.

Εάν γίνει υπέρβαση δόσης, συνιστάται συμπτωματική ή υποστηρικτική αγωγή. Πλύση στομάχου ενδείκνυται εφόσον το φάρμακο ελήφθη προ ολίγου. Η λεβοσετιριζίνη δεν απομακρύνεται αποτελεσματικά με αιμοκάθαρση.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία : αντισταμινικό για συστηματική χρήση, παράγωγο της πιπεραζίνης, κωδικός ATC : R06A E09

Μηχανισμός δράσης

Η λεβοσετιριζίνη, το (R) εναντιομερές της σετιριζίνης, είναι ένας ισχυρός και εκλεκτικός ανταγωνιστής των περιφερικών H_1 υποδοχέων.

Μελέτες σύνδεσης έδειξαν ότι η λεβοσετιριζίνη έχει μεγάλη συγγένεια με τους H_1 υποδοχείς του ανθρώπου ($K_i = 3,2 \text{ nmol/l}$). Η λεβοσετιριζίνη έχει δύο φορές μεγαλύτερη συγγένεια από τη σετιριζίνη ($K_i = 6,3 \text{ nmol/l}$).

Η λεβοσετιριζίνη αποσυνδέεται από τους H_1 υποδοχείς με χρόνο ημίσειας ζωής 115 ± 38 λεπτά.

Μετά από εφάπαξ χορήγηση, η λεβοσετιριζίνη εμφανίζει δέσμευση των υποδοχέων κατά 90% στις 4 ώρες και 57% στις 24 ώρες.

Φαρμακοδυναμικές μελέτες σε υγιείς εθελοντές δείχνουν ότι η λεβοσετιριζίνη, στο μισό της δόσης της σετιριζίνης, έχει συγκρίσιμη δράση, τόσο στο δέρμα όσο και στη ρινική κοιλότητα.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Η φαρμακοδυναμική δράση της λεβοσετιριζίνης έχει μελετηθεί σε τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες μελέτες:

Σε μία συγκριτική μελέτη όπου συγκρίνονταν τα αποτελέσματα της λεβοσετιριζίνης 5 mg, της δεσλοραταδίνης 5 mg και του εικονικού φάρμακου, στα ελκυσόμενα από ισταμίνη πομφό και ερυθρήμα, η θεραπεία με λεβοσετιριζίνη είχε ως αποτέλεσμα σημαντική μείωση στην εμφάνιση πομφού και ερυθρήματος, η οποία ήταν μέγιστη στο πρώτο 12ωρο και διήρκησε 24 ώρες, ($p < 0,001$) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο και τη δεσλοραταδίνη.

Η έναρξη της δράσης της λεβοσετιριζίνης 5 mg στον έλεγχο των επαγόμενων από τη γύρη συμπτωμάτων παρατηρήθηκε 1 ώρα μετά τη λήψη του φαρμάκου σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες στο μοντέλο του θαλάμου πρόκλησης με αλλεργιογόνα.

Οι *in vitro* μελέτες (θάλαμος Boyden και τεχνικές κυτταρικής στιβάδος) έδειξαν ότι η λεβοσετιριζίνη αναστέλλει την διεγερόμενη από την ηωταξίνη διενδοθηλιακή μετανάστευση των ηωσινοφίλων, μέσω δερματικών όσο και πνευμονικών κυττάρων.

Πειραματική φαρμακοδυναμική μελέτη *in vivo* (τεχνική θαλάμου του δέρματος) έδειξε τρία κύρια ανασταλτικά φαινόμενα με δόση λεβοσετιριζίνης 5mg τις πρώτες 6 ώρες της επαγόμενης από γύρη αντίδρασης, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, σε 14 ενήλικες ασθενείς: αναστολή της έκλυσης VCAM-1, ρύθμιση της αγγειακής διαπερατότητας και μείωση της προσέλκυσης ηωσινοφίλων.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της λεβοσετιριζίνης έχουν αποδειχθεί σε πολλές διπλά-τυφλές ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές μελέτες, σε ενήλικες ασθενείς πάσχοντες από εποχιακή αλλεργική ρινίτιδα, χρόνια αλλεργική ρινίτιδα ή εμμένουσα αλλεργική ρινίτιδα. Η λεβοσετιριζίνη έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνει σημαντικά τα συμπτώματα της αλλεργικής ρινίτιδας, περιλαμβανομένης της απόφραξης της ρινός σύμφωνα με ορισμένες μελέτες.

Μια κλινική μελέτη διάρκειας 6 μηνών με συμμετοχή 551 ενήλικων ασθενών (εκ των οποίων οι 276 έλαβαν λεβοσετιριζίνη) πασχόντων από εμμένουσα αλλεργική ρινίτιδα (συμπτώματα που διαρκούν 4 ημέρες την εβδομάδα και τουλάχιστον 4 συνεχόμενες εβδομάδες) και ευαίσθητοποιημένων στα ακάρεα της οικιακής σκόνης και τη γύρη αγρωστωδών απέδειξε ότι η λεβοσετιριζίνη 5 mg είναι κλινικά και στατιστικά περισσότερο ισχυρή από το εικονικό φάρμακο στην ανακούφιση από το σύνολο των συμπτωμάτων αλλεργικής ρινίτιδας καθ' όλη

τη διάρκεια της μελέτης, χωρίς ανάπτυξη ταχυφυλαξίας. Καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης, η λεβοσετιριζίνη βελτίωσε σημαντικά την ποιότητα ζωής των ασθενών.

Σε μια ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική μελέτη, όπου εισήχθησαν 166 ασθενείς, οι οποίοι έπασχαν από χρόνια ιδιοπαθή κνίδωση, 85 ασθενείς υποβλήθηκαν σε θεραπεία με εικονικό φάρμακο και 81 ασθενείς με λεβοσετιριζίνη 5 mg, μία φορά την ημέρα επί έξι εβδομάδες. Η θεραπεία με λεβοσετιριζίνη είχε ως αποτέλεσμα τη σημαντική μείωση της βαρύτητας του κνησμού κατά τη διάρκεια της πρώτης εβδομάδας και καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Η λεβοσετιριζίνη επίσης οδήγησε σε μεγαλύτερη βελτίωση της σχετιζόμενης με την υγεία ποιότητας ζωής, όπως αξιολογείται από το Δείκτη Ποιότητας Ζωής στη Δερματολογία (Dermatology Life Quality Index) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.

Η χρόνια ιδιοπαθής κνίδωση μελετήθηκε ως μοντέλο για καταστάσεις κνίδωσης. Εφόσον η απελευθέρωση ισταμίνης είναι αιτιώδης παράγοντας σε κνιδωτικές νόσους, η λεβοσετιριζίνη αναμένεται να είναι αποτελεσματική στο να προσφέρει συμπτωματική ανακούφιση σε άλλες καταστάσεις κνίδωσης, επιπροσθέτως της χρόνιας ιδιοπαθούς κνίδωσης.

ΗΚΓ καταγραφές δεν έδειξαν σημαντικές επιδράσεις της λεβοσετιριζίνης στο διάστημα QT.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα σε παιδιατρικούς ασθενείς της λεβοσετιριζίνης σε μορφή δισκίων έχει μελετηθεί σε δύο ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές μελέτες, όπου εισήχθησαν ασθενείς ηλικίας 6 έως 12 ετών, οι οποίοι έπασχαν από εποχιακή και χρόνια αλλεργική ρινίτιδα, αντιστοιχώς. Και στις δύο κλινικές μελέτες, η λεβοσετιριζίνη βελτίωσε σημαντικά τα συμπτώματα και βελτίωσε τη σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής.

Η κλινική ασφάλεια της χορήγησης σε παιδιά ηλικίας κάτω των 6 ετών, έχει τεκμηριωθεί σε αρκετές βραχυ- ή μακρο-πρόθεσμες κλινικές μελέτες:

- μία κλινική μελέτη όπου χορηγήθηκε αγωγή με λεβοσετιριζίνη 1,25 mg δύο φορές την ημέρα επί 4 εβδομάδες σε 29 παιδιά με αλλεργική ρινίτιδα ηλικίας από 2 έως 6 ετών
- μία κλινική μελέτη όπου χορηγήθηκε αγωγή με λεβοσετιριζίνη 1,25 mg δύο φορές την ημέρα επί 2 εβδομάδες σε 114 παιδιά με αλλεργική ρινίτιδα ή χρόνια ιδιοπαθή κνίδωση ηλικίας από 1 έως 5 ετών
- μία κλινική μελέτη όπου χορηγήθηκε αγωγή με λεβοσετιριζίνη 1,25 mg μία φορά την ημέρα επί 2 εβδομάδες σε 45 παιδιά με αλλεργική ρινίτιδα ή χρόνια ιδιοπαθή κνίδωση ηλικίας από 6 έως 11 μηνών
- μία μακροπρόθεσμη (διάρκειας 18 μηνών) κλινική μελέτη σε 255 παιδιά με ατοπική δερματίτιδα ηλικίας 12 έως 24 μηνών, κατά την εισαγωγή, που έλαβαν λεβοσετιριζίνη.

Το προφίλ ασφαλείας ήταν παρόμοιο με εκείνο, που παρατηρήθηκε σε βραχυπρόθεσμες μελέτες, οι οποίες διεξήχθησαν σε παιδιά ηλικίας 1 έως 5 ετών.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η φαρμακοκινητική της λεβοσετιριζίνης είναι γραμμική, δεν είναι δοσο- και χρονο-εξαρτώμενη, με μικρή μεταβλητότητα μεταξύ ατόμων. Η φαρμακοκινητική εικόνα είναι η ίδια, είτε χορηγείται μόνο ως εναντιομερές είτε ως σετιριζίνη. Κατά τη διεργασία της απορρόφησης και της αποβολής δεν γίνεται στερεοχημική αναστροφή του μορίου.

Απορρόφηση

Η λεβοσετιριζίνη απορροφάται ταχέως και σε μεγάλο βαθμό έπειτα από χορήγηση από το στόμα. Στους ενήλικες, ανώτατες συγκεντρώσεις στο πλάσμα επιτυγχάνονται 0,9 ώρες μετά τη χορήγηση. Σταθεροποιημένη κατάσταση επιτυγχάνεται μετά από δύο μέρες. Οι τυπικές ανώτατες συγκεντρώσεις είναι 270 ng/ml και 308 ng/ml μετά από εφάπαξ και

επαναλαμβανόμενη χορήγηση δόσης 5mg μία φορά την ημέρα, αντίστοιχα. Το ποσοστό απορρόφησης είναι ανεξάρτητο από τη δόση και δεν μεταβάλλεται από την τροφή, αλλά οι ανώτατες συγκεντρώσεις είναι μειωμένες και επιτυγχάνονται βραδύτερα.

Κατανομή

Δεν υπάρχουν δεδομένα κατανομής στους ιστούς του ανθρώπου, ούτε σχετικά με τη διάβαση της λεβοσετιριζίνης διά του αιματοεγκεφαλικού φραγμού. Σε σκύλους και αρουραίους, τα υψηλότερα επίπεδα στους ιστούς βρέθηκαν στο ήπαρ και στους νεφρούς, ενώ τα χαμηλότερα στο ΚΝΣ.

Στον άνθρωπο, η λεβοσετιριζίνη συνδέεται με τις πρωτεΐνες του πλάσματος σε ποσοστό 90%. Η κατανομή της λεβοσετιριζίνης είναι περιορισμένη, εφόσον ο όγκος κατανομής είναι 0,4 l/kg.

Βιομετασχηματισμός

Ο βαθμός μεταβολισμού της λεβοσετιριζίνης στον άνθρωπο είναι μικρότερος του 14% της δόσης και επομένως οι διαφορές που οφείλονται σε γενετική πολυμορφία ή σε ταυτόχρονη λήψη αναστολέων ενζύμων αναμένεται να είναι αμελητέες. Οι μεταβολικές οδοί περιλαμβάνουν αρωματική οξείδωση, N – και O – αποαλκυλίωση και σύζευξη με ταυρίνη. Οι οδοί αποαλκυλίωσης πραγματοποιούνται κυρίως μέσω CYP 3A4, ενώ στην αρωματική οξείδωση μεσολαβούν πολλές και / ή μη αναγνωρισμένες ισομορφές CYP. Η λεβοσετιριζίνη δεν επηρεάζει τις δραστηριότητες των ισοενζύμων 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 και 3A4 του CYP, σε συγκεντρώσεις πολύ μεγαλύτερες από τις ανώτατες συγκεντρώσεις που επιτυγχάνονται έπειτα από δόση 5mg από το στόμα.

Λόγω του χαμηλού μεταβολισμού της και της απουσίας δυνατότητας μεταβολικής αναστολής, η αλληλεπίδραση της λεβοσετιριζίνης με άλλες ουσίες και αντιστρόφως δεν είναι πιθανή.

Αποβολή

Στους ενήλικες ο χρόνος ημίσειας ζωής στο πλάσμα είναι $7,9 \pm 1,9$ ώρες. Ο χρόνος ημίσειας ζωής στα μικρά παιδιά είναι μικρότερος. Η μέση φαινομενική ολική κάθαρση από το σώμα στους ενήλικες είναι 0,63 ml/λεπτό/kg. Η κύρια οδός απέκκρισης της λεβοσετιριζίνης και των μεταβολιτών της είναι με τα ούρα, αντιπροσωπεύοντας κατά μέσον όρο το 85,4% της δόσης. Η απέκκριση δια των κοπράνων αντιπροσωπεύει μόλις το 12,9% της δόσης. Η λεβοσετιριζίνη απεκκρίνεται τόσο με πειραματική διήθηση όσο και με ενεργητική απέκκριση από τα νεφρικά σωληνάρια.

Ειδικός πληθυσμός

Νεφρική ανεπάρκεια

Η φαινομενική κάθαρση της λεβοσετιριζίνης από τον οργανισμό συσχετίζεται με την κάθαρση της κρεατινίνης. Επομένως συνιστάται προσαρμογή των μεταξύ δόσεων της λεβοσετιριζίνης διαστημάτων, με βάση την κάθαρση κρεατινίνης σε ασθενείς με μέτρια και βαριά νεφρική ανεπάρκεια. Σε ασθενείς με ανουρία και τελικό στάδιο νεφροπάθειας, η ολική κάθαρση κρεατινίνης από το σώμα ελαττώνεται περίπου κατά 80% σε σύγκριση με φυσιολογικά άτομα. Η ποσότητα λεβοσετιριζίνης που αποβλήθηκε στη διάρκεια μιας 4ωρης συνεδρίας αιμοκάθαρσης ήταν <10%.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Από δεδομένα από μελέτη φαρμακοκινητικής σε παιδιά κατά την οποία χορηγήθηκε από το στόμα εφάπαξ δόση λεβοσετιριζίνης 5 mg σε 14 παιδιά ηλικίας από 6 έως 11 ετών με βάρος σώματος από 20 έως 40 kg προκύπτει ότι τα επίπεδα C_{max} και AUC είναι περίπου 2 φορές υψηλότερα από εκείνα που αναφέρονται για τους υγιείς ενήλικες ασθενείς σε σύγκριση διασταυρούμενων μελετών. Η μέση C_{max} ήταν 450 ng/ml, και παρατηρήθηκε σε μέσο χρονικό διάστημα 1,2 ωρών, η κανονικοποιημένη ως προς το βάρος ολική κάθαρση από το σώμα ήταν κατά 30% υψηλότερη και ο χρόνος ημίσειας ζωής αποβολής κατά 24% χαμηλότερος στον παιδιατρικό πληθυσμό σε σύγκριση με τους ενήλικες. Δεν έχουν διεξαχθεί

εξειδικευμένες φαρμακοκινητικές μελέτες σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας κάτω των 6 ετών. Διεξήχθη αναδρομική φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού σε 323 ασθενείς (181 παιδιά ηλικίας από 1 έως 5 ετών, 18 παιδιά ηλικίας από 6 έως 11 ετών, και 124 ενήλικες ηλικίας από 18 έως 55 ετών), οι οποίοι πήραν εφάπαξ ή πολλές δόσεις λεβοσετιριζίνης, που κυμαίνονταν από το 1,25 mg έως τα 30 mg. Από τα δεδομένα της μελέτης αυτής προκύπτει ότι η χορήγηση 1,25 mg μία φορά την ημέρα σε παιδιά ηλικίας από 6 μηνών έως 5 ετών αναμένεται να οδηγήσει σε συγκεντρώσεις πλάσματος παρόμοιες με εκείνες ενηλίκων που πήραν 5 mg μία φορά την ημέρα.

Ηλικιωμένοι

Περιορισμένα φαρμακοκινητικά δεδομένα υπάρχουν και για τους ηλικιωμένους ασθενείς. Μετά από την επανειλημμένη από του στόματος χορήγηση 30 mg λεβοσετιριζίνης μία φορά την ημέρα επί 6 ημέρες σε 9 ηλικιωμένους ασθενείς (ηλικίας 65-74 ετών), η συνολική κάθαρση από τον οργανισμό ήταν περίπου κατά 33% χαμηλότερη σε σύγκριση με αυτή των νεότερων ενηλίκων. Η διάθεση της ρακεμικής σετιριζίνης αποδείχθηκε ότι εξαρτάται περισσότερο από τη νεφρική λειτουργία και λιγότερο από την ηλικία. Το εύρημα αυτό ισχύει και για τη λεβοσετιριζίνη, καθώς τόσο η λεβοσετιριζίνη όσο και η σετιριζίνη απεκκρίνονται κυρίως δια των ούρων. Επομένως, σε ηλικιωμένους ασθενείς, η δόση της λεβοσετιριζίνης πρέπει να προσαρμοσθεί σύμφωνα με την νεφρική λειτουργία.

Φύλο

Σε 77 ασθενείς (40 άνδρες, 37 γυναίκες) αξιολογήθηκαν τα φαρμακοκινητικά αποτελέσματα ως προς την ενδεχόμενη επίδραση του φύλου. Ο χρόνος ημίσειας ζωής ήταν ελαφρώς βραχύτερος στις γυναίκες ($7,08 \pm 1,72$ ώρες) σε σύγκριση με τους άνδρες ($8,62 \pm 1,84$ ώρες). Εντούτοις, η προσαρμοσμένη ως προς το βάρος κάθαρση στις γυναίκες μετά την από του στόματος χορήγηση ($0,67 \pm 0,16$ ml/λεπτό/kg) φαίνεται ότι είναι συγκρίσιμη με εκείνη των ανδρών ($0,59 \pm 0,12$ ml/λεπτό/kg). Οι ίδιες ημερήσιες δόσεις και δοσολογικά μεσοδιαστήματα ισχύουν τόσο για άνδρες όσο και για γυναίκες με υγιή νεφρική λειτουργία.

Φυλή

Η επίδραση της φυλής στη λεβοσετιριζίνη δεν έχει μελετηθεί. Καθώς η λεβοσετιριζίνη απεκκρίνεται κυρίως δια των νεφρών, και δεν υπάρχουν σημαντικές διαφορές στην κάθαρση της κρεατινίνης ανάλογα με τη φυλή, δεν αναμένονται διαφορετικά φαρμακοκινητικά χαρακτηριστικά της λεβοσετιριζίνης ανάλογα με τη φυλή. Δεν παρατηρήθηκαν συσχετιζόμενες με τη φυλή διαφορές στην κινητική της ρακεμικής σετιριζίνης.

Ηπατική ανεπάρκεια

Η φαρμακοκινητική της λεβοσετιριζίνης σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια δεν έχει ελεγχθεί. Οι ασθενείς με χρόνια ηπατικά νοσήματα (ηπατοκυτταρικά, χολοστατικά και χολική κίρρωση), στους οποίους χορηγήθηκαν 10 ή 20 mg ρακεμικής σετιριζίνης σε εφάπαξ δόση παρουσίασαν αύξηση κατά 50% του χρόνου ημίσειας ζωής με μείωση κατά 40% της κάθαρσης σε σύγκριση με τους υγιείς εθελοντές.

Σχέση φαρμακοκινητικής/φαρμακοδυναμικής:

Η δράση της λεβοσετιριζίνης επί των προκαλούμενων από ισταμίνη δερμοαντιδράσεων είναι ανεξάρτητη από τις συγκεντρώσεις στο πλάσμα.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας, ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης, τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας :

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη
Μονοϋδρική λακτόζη
Ανυδρο κολλοειδές οξείδιο του πυριτίου
Στεατικό μαγνήσιο

Επικάλυψη :

Opadry[®] Y-1-7000 που αποτελείται από:
Υπρομελλόζη (E464),
Διοξείδιο του τιτανίου (E 171),
Πολυαιθυλενογλυκόλη 400

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

4 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κυψέλη (blister) από φύλλο αλουμινίου-OPA/φύλλο αλουμινίου/PVC
Συσκευασίες των 1,2,4, 5,7, 10, 2 x 10, 10 x 10, 14, 15, 20, 21, 28, 30, 40, 50, 60, 70, 90 ή
100 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων.
Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

UCB AE
Αγ. Δημητρίου 63
17456 Άλιμος

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

855/7-01-2014

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 14 Οκτωβρίου 2011

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 7 Ιανουαρίου 2014

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ