

## Sažetak opisa svojstava lijeka

### 1. NAZIV LIJEKA

Xyzal 0,5 mg/ml oralna otopina

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml oralne otopine sadrži 0,5 mg levocetirizindiklorida.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

0,675 mg metilparahidroksibenzoata/ml

0,075 mg propilparahidroksibenzoata/ml

400 mg maltitola/ml

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Oralna otopina.

Bistra i bezbojna tekućina.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

Xyzal 0,5 mg/ml oralna otopina je indicirana za simptomatsko liječenje alergijskog rinitisa (uključujući perzistirajući alergijski rinitis) i urtikarije, u odraslih i djece starije od 2 godine.

#### 4.2 Doziranje i način primjene

##### Doziranje

##### Odrasli i adolescenti od navršениh 12 godina

Preporučena dnevna doza je 5 mg (10 ml otopine).

##### Stariji

Prilagodba doze preporučuje se u starijih bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio *Oštećenje funkcije bubrega*).

##### Oštećenje funkcije bubrega

Intervali doziranja moraju biti individualno prilagođeni s obzirom na bubrežnu funkciju (procjena brzine glomerularne filtracije, GFR). Prilagodite dozu u skladu s danom tablicom.

Prilagodba doze u bolesnika s oštećenom bubrežnom funkcijom:

Skupina	GFR (ml/min)	Doza i učestalost doziranja
Normalna bubrežna funkcija	≥ 90	5 mg jedanput dnevno
Blago oštećenje bubrežne funkcije	60 – <90	5 mg jedanput dnevno

Umjereno oštećenje bubrežne funkcije	30 – < 60	5 mg jedanput svaka 2 dana
Teško oštećenje bubrežne funkcije	15 – < 30	5 mg jedanput svaka 3 dana
Bolesnici u završnoj fazi bubrežne bolesti	< 15 (zahtijevaju dijalizu)	Kontraindiciran

### Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika koji imaju samo oštećenje funkcije jetre. U bolesnika s oštećenjem funkcije jetre i bubrega preporučuje se prilagodba doze (vidjeti dio *Oštećenje funkcije bubrega*).

### Pedijatrijska populacija

#### *Djeca u dobi između 2 i 6 godina*

Preporučena dnevna doza je 2,5 mg primijenjeno u 2 pojedinačne doze po 1,25 mg (2,5 ml otopine dvaput dnevno).

#### *Djeca u dobi između 6 i 12 godina:*

Preporučena dnevna doza je 5 mg (10 ml otopine).

Ako su neki klinički podaci o djeci od 6 mjeseci do 12 godina i dostupni (vidjeti dio 4.8, 5.1 i 5.2), ti podaci nisu dovoljni da bi poduprli primjenu levocetirizina u novorođenčadi i male djece mlađe od 2 godine (vidjeti također dio 4.4).

U pedijatrijskih bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega mora se individualno prilagoditi dozu uzimajući u obzir bolesnikov bubrežni klirens i njegovu tjelesnu težinu. Nema posebnih podataka za djecu s oštećenjem funkcije bubrega.

### Trajanje liječenja

Intermitentni alergijski rinitis (simptomi prisutni manje od četiri dana tjedno ili tijekom manje od četiri tjedna u godini) mora se liječiti u skladu s prirodom bolesti i poviješću bolesti; liječenje se može prekinuti kada se simptomi povuku te se može ponovno započeti liječenje kod ponovne pojave simptoma. U slučaju perzistirajućeg alergijskog rinitisa (simptomi prisutni više od četiri dana tjedno i dulje od četiri tjedna u godini), bolesniku se može predložiti kontinuirano liječenje u periodu izloženosti alergenima.

Postoji kliničko iskustvo u primjeni levocetirizina za liječenje koje traje najmanje 6 mjeseci. Za kroničnu urtikariju i kronični alergijski rinitis postoji jednogodišnje kliničko iskustvo s upotrebom cetirizina (racemat).

### Način primjene

Lijek se primjenjuje kroz usta, a može se uzeti natašte ili nakon obroka.

Odgovarajući volumen oralne otopine odmjeri se građuiranom štrcaljkom i ulije u žlicu ili neku tekućinu kao što je čaša vode ili voćnog soka.

## **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu tvar, cetirizin, hidroksizin, druge derivate piperazina ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Bolesnici u završnoj fazi bubrežne bolesti s procjenom glomerularne filtracije ispod 15 ml/min (zahtijevaju dijalizu).

#### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

Oprez je potreban kod uzimanja alkohola (vidjeti dio 4.5).

Potreban je oprez u bolesnika s predisponirajućim čimbenicima za urinarnu retenciju (npr. lezije ledne moždine, hiperplazija prostate) jer levocetirizin može povećati rizik za urinarnu retenciju.

Prisustvo metilparahidroksibenzoata i propilparahidroksibenzoata može uzrokovati alergijske reakcije (moguće i odgođene).

Potreban je oprez u bolesnika s epilepsijom i bolesnika s rizikom od konvulzija budući da levocetirizin može uzrokovati pogoršanje napadaja.

Antihistaminici inhibiraju odgovor pri provođenju kožnih testova na alergiju i zbog toga je prije njihovog izvođenja potrebno proći razdoblje eliminacije lijeka (od 3 dana).

Moguća je pojava svrbeža nakon prestanka terapije levocetirizinom čak i ako ti simptomi nisu bili prisutni prije početka terapije. Ovi simptom se mogu spontano povući. U nekim slučajevima simptomi mogu biti intenzivni te zahtijevati ponovno uvođenje terapije. Simptomi bi se trebali povući nakon ponovnog uvođenja terapije.

Zbog sadržaja maltitola, bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja fruktoze ne bi smjeli uzimati taj lijek.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po ml, tj. zanemarive količine natrija.

#### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Nisu provedena ispitivanja interakcija s levocetirizinom (kao ni ispitivanja s induktorima CYP3A4); ispitivanja s racematom cetirizinom pokazala su da nema klinički značajnih štetnih interakcija (s antipirinom, azitromicinom, cimetidinom, diazepamom, eritromicinom, glipizidom, ketokonazolom i pseudoefedrinom). Malo smanjenje klirensa cetirizina (16%) primijećeno je u ispitivanju primjene različitih doza cetirizina u kombinaciji s teofilinom (400 mg jedanput dnevno), dok istodobna primjena cetirizina nije imala utjecaj na dispoziciju teofilina. U ispitivanju višestruke doze ritonavira (600 mg dvaput dnevno) i cetirizina (10 mg dnevno) opseg izloženosti cetirizinu porastao je za oko 40% dok se dispozicija ritonavira pri daljnjoj istodobnoj primjeni cetirizina neznatno izmijenila (-11%).

Opseg apsorpcije nije smanjen s hranom, premda je brzina apsorpcije smanjena.

Istodobna primjena cetirizina ili levocetirizina i alkohola ili drugih depresora središnjega živčanog sustava može prouzročiti dodatno smanjenje budnosti i radnog učinka.

#### **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

##### Trudnoća

Dostupni su ograničeni podaci (ishodi manje od 300 slučajeva trudnoća) koji ukazuju da nema jasne uzročno-posljedične veze između izloženosti levocetirizinu i povećanog rizika od kongenitalnih malformacija, fetalne i neonatalne toksičnosti. Međutim, za cetirazin (racemična smjesa) dostupna je veća količina podataka (ishodi više od 1000 trudnoća) koji ukazuju da nema povećanog rizika od malformacija, te fetalne i neonatalne toksičnosti. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju ispitivanja reproduktivne toksičnosti (vidjeti dio 5.3).

Primjena levocetirazina tijekom trudnoće može se razmotriti, ako je klinički opravdana.

## Dojenje

Iako nema podataka izlučuje li se levocetirizin u majčino mlijeko, to se očekuje budući da se cetirizin izlučuje u majčino mlijeko, te se rizik za dojenče ne može isključiti. Moguća je pojava nuspojava povezanih s levocetirizinom kod dojenčadi na majčinom mlijeku.

Primjena lijeka tijekom dojenja se ne preporučuje. Potrebno je odlučiti treba li prekinuti dojenje ili se suzdržati od liječenja levocetirizinom, uzimajući u obzir omjer koristi i rizika za dojenče i dojilju.

## Plodnost

Nema dostupnih kliničkih podataka o utjecaju levocetirizina na plodnost u ljudi niti podataka o utjecaju na plodnost u životinja.

### **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Usporedna klinička ispitivanja nisu pokazala da levocetirizin uzet u preporučenoj dozi smanjuje mentalnu budnost, reaktivnost ili sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Unatoč tomu, neki bolesnici mogu osjetiti somnolenciju, umor i asteniju tijekom terapije levocetirizinom. Bolesnici koji namjeravaju voziti, sudjelovati u potencijalno opasnim aktivnostima ili upravljati strojevima moraju stoga uzeti u obzir vlastiti odgovor na taj lijek.

### **4.8 Nuspojave**

#### Klinička ispitivanja

##### Odrasli i adolescenti od navršениh 12 godina:

U kliničkim ispitivanjima u žena i muškaraca dobi između 12 i 71 godine, 15,1% bolesnika koji su uzimali levocetirizin od 5 mg imali su najmanje jednu nuspojavu, u odnosu na 11,3% placebo skupinu. 91,6% tih nuspojava bile su blage do umjerene.

U kliničkim ispitivanjima do prekida terapije uslijed nuspojava došlo je u 1,0% slučajeva (9/935) kod uzimanja levocetirizina od 5 mg te u 1,8% slučajeva (14/771) kod uzimanja placeba.

Klinička ispitivanja s levocetirizinom obuhvatila su 935 ispitanika koji su uzimali lijek u preporučenoj dnevnoj dozi od 5 mg. U tom uzorku zabilježene su sljedeće nuspojave s učestalošću od 1% ili više (često:  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) kod uzimanja 5 mg levocetirizina ili placeba:

<b>Preferirani naziv (WHOART)</b>	<b>Placebo (n = 771)</b>	<b>Levocetirizin 5 mg (n = 935)</b>
Glavobolja	25 (3,2 %)	24 (2,6 %)
Somnolencija	11 (1,4 %)	49 (5,2 %)
Suha usta	12 (1,6%)	24 (2,6%)
Umor	9 (1,2 %)	23 (2,5 %)

Primijećena je i manje česta incidencija nuspojava (manje često:  $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ) poput astenije ili bolova u abdomenu.

Incidencija sedativnih nuspojava poput somnolencije, umora i astenije bila je sveukupno veća (8,1%) kod uzimanja 5 mg levocetirizina nego kod placeba (3,1%).

#### Pedijatrijska populacija

U dva placebo kontrolirana ispitivanja u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 6-11 mjeseci i u dobi od 1 godine do manje od 6 godina, 159 ispitanika bilo je tijekom 2 tjedna izloženo levocetirizinu u dozi

od 1,25 mg dnevno odnosno 1,25 mg dvaput na dan. Prijavljene su sljedeće nuspojave s incidencijom od 1% ili više kod uzimanja levocetirizina ili placeba.

Klasifikacija organskih sustava i preferirani naziv	Placebo (n=83)	Levocetirizin (n=159)
<b>Poremećaji probavnog sustava</b>		
Dijareja	0	3(1,9%)
Povraćanje	1(1,2%)	1(0,6%)
Konstipacija	0	2(1,3%)
<b>Poremećaji živčanog sustava</b>		
Somnolencija	2(2,4%)	3(1,9%)
<b>Psihijatrijski poremećaji</b>		
Poremećaj spavanja	0	2(1,3%)

U djece u dobi od 6-12 godina provedena su dvostruko slijepa placebom kontrolirana ispitivanja u kojima je 243 djece bilo izloženo levocetirizinu od 5 mg dnevno u različitim periodima u trajanju od manje od 1 tjedna do 13 tjedana. Prijavljene su sljedeće nuspojave sa stopama incidencije od 1% ili više kod uzimanja levocetirizina ili placeba.

Preferirani naziv	Placebo (n=240)	Levocetirizin 5mg (n=243)
Glavobolja	5(2,1%)	2(0,8%)
Somnolencija	1(0,4%)	7(2,9%)

Obratite pozornost na to da, kao što je navedeno u dijelovima 4.2 i 4.4, ako su neki klinički podaci o djeci od 6 mjeseci do 12 godina i dostupni, ti podaci nisu dovoljni da bi poduprli primjenu lijeka u novorođenčadi i male djece mlađe od 2 godine.

#### Postmarketinško iskustvo

Nastavno na nuspojave prijavljene tijekom kliničkih ispitivanja koje su ujedno nabrojane gore, sljedeće nuspojave prijavljene su tijekom postmarketinškog iskustva. Podaci su nedostadni kako bi poduprli procjenu njihove učestalosti u liječenoj populaciji.

- *Poremećaji imunološkog sustava:* preosjetljivost uključujući anafilaksiju
- *Poremećaji metabolizma i prehrane:* povećan apetit
- *Psihijatrijski poremećaji:* agresivnost, agitacija, halucinacija, depresija, insomnija, suicidalne misli, noćne more
- *Poremećaji živčanog sustava:* konvulzija, parestezija, omaglica, sinkopa, tremor, disgeuzija
- *Poremećaji uha i labirinta:* vrtoglavica
- *Poremećaji oka:* poremećaji vida, zamućen vid, okulogiracija
- *Srčani poremećaji:* palpitacije, tahikardija
- *Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprjsja:* dispneja
- *Poremećaji probavnog sustava:* mučnina, povraćanje
- *Poremećaji jetre i žuč:* hepatitis
- *Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava:* dizurija, retencija urina
- *Poremećaji kože i potkožnog tkiva:* angioneurotski edem, alergijska reakcija na lijek koja se javlja uvijek na istom mjestu ('fixed drug eruption', FDE), pruritis, osip, urtikarija (koprivnjača)
- *Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva:* mijalgija, artralgiya
- *Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene:* edem
- *Pretrage:* povećanje tjelesne težine, promijenjeni testovi jetrene funkcije

Opis izdvojenih nuspojava

U vrlo malog broja bolesnika prijavljen je svrbež nakon prekida uzimanja levocetirizina.

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

### **4.9 Predoziranje**

#### Simptomi

Simptomi predoziranja mogu uključiti pospanost kod odraslih. Kod djece se na početku mogu pojaviti agitacija i nemir, a potom omamljenost.

#### Postupak kod predoziranja

Nije poznat specifični antidot za levocetirizin.

Dode li do predoziranja, preporučuje se simptomatsko ili potporno liječenje. U kratkom vremenu nakon unosa lijeka može se uzeti u obzir ispiranje želuca. Levocetirizin nije moguće učinkovito ukloniti hemodijalizom.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: antihistaminici za sustavnu primjenu, derivati piperazina.

ATK oznaka: R06AE09.

#### Mehanizam djelovanja

Levocetirizin, kao (R) enantiomer cetirizina, je snažni i selektivni antagonist perifernih H1-receptora. Ispitivanja vezanja pokazala su da levocetirizin ima visok afinitet za ljudske H1-receptore ( $K_i = 3,2$  nmol/l). Levocetirizin ima dvostruko veći afinitet od cetirizina ( $K_i = 6,3$  nmol/l). Levocetirizin se otpušta s H1-receptora s poluvremenom od  $115 \pm 38$  min.

Nakon jednokratne primjene levocetirizin je vezan za 90% receptora nakon 4 sata te za 57% receptora nakon 24 sata.

Farmakodinamička ispitivanja u zdravih dobrovoljaca pokazuju da je djelovanje polovične doze levocetirizina usporedivo s djelovanjem cetirizina, na koži kao i u nosu.

#### Farmakodinamički učinci

Farmakodinamičko djelovanje levocetirizina ispitivano je randomiziranim i kontroliranim ispitivanjima:

U ispitivanju usporedbe utjecaja 5 mg levocetirizina, 5 mg desloratadina i placeba na koprivnjaču i crvenilouzrokovanih histaminom, liječenje levocetirizinom značajno je smanjilo pojavu koprivnjače i

crvenila ( $p < 0,001$ ) u odnosu na placebo i desloratadin, naročito tijekom prvih 12 sati, a u ukupnom trajanju od 24 sata.

Početak djelovanja 5 mg levocetirizina na smanjenje simptoma uzrokovanih peludom primijećen je 1 sat nakon uzimanja lijeka u placebo kontroliranim ispitivanjima u tzv. *allergen challenge chamber* (komore s kontroliranom temperaturom, vlagom i drugim varijablama u kojima ispitanici primaju kontroliranu količinu alergena).

Ispitivanja *in vitro* (tehnikе Boyden komore i staničnih slojeva) pokazuju da levocetirizin inhibira eotaksin-induciranu eozinofilnu transendotelnu migraciju kroz kožne i plućne stanice.

Farmakodinamičko eksperimentalno ispitivanje *in vivo* (tehnika kožne komore) ukazalo je na tri glavna inhibicijska učinka 5 mg levocetirizina tijekom prvih šest sati reakcije na pelud, uspoređena s placebo kod 14 odraslih bolesnika: inhibicija oslobađanja VCAM-1, modulacija vaskularne permeabilnosti i smanjenje aktivacije eozinofila.

Djelotvornost i sigurnost levocetirizina pokazana je u nekoliko dvostruko slijepih, placebo kontroliranih kliničkih ispitivanja provedenih u odraslih bolesnika koji pate od sezonskog alergijskog rinitisa, cjelogodišnjeg alergijskog rinitisa ili perzistirajućeg alergijskog rinitisa. Pokazalo se da levocetirizin značajno ublažava simptome alergijskog rinitisa, uključujući začepljenje nosa u nekim ispitivanjima.

#### Klinička djelotvornost i sigurnost

Šestomjesečno kliničko ispitivanje na 551 odraslom bolesniku (uključujući 278 bolesnika liječenih levocetirizinom) koji pate od perzistirajućeg alergijskog rinitisa (simptomi prisutni 4 dana u tjednu tijekom najmanje 4 uzastopna tjedna) i koji su senzibilizirani na grinje iz kućne prašine i pelud iz trave, pokazalo je da je 5 mg levocetirizina klinički i statistički značajno učinkovitije od placeba u uklanjanju cjelokupnih simptoma alergijskog rinitisa tijekom cijelog trajanja ispitivanja, bez pojave tahifilaksije. Za vrijeme cijelog trajanja ispitivanja levocetirizin je značajno poboljšao kvalitetu života bolesnika.

U placebo kontroliranom kliničkom ispitivanju na 166 bolesnika koji pate od kronične idiopatske urtikarije, 85 bolesnika primilo je placebo, a 81 bolesnik liječen je s 5 mg levocetirizina jedanput dnevno tijekom šest tjedana. Liječenje levocetirizinom značajno je smanjilo jačinu pruritisa tijekom prvog tjedna i tijekom cjelokupnog liječenja u odnosu na placebo. Levocetirizin je u odnosu na placebo značajno poboljšao kvalitetu života bolesnika prema Dermatološkom indeksu kakvoće života.

Kronična idiopatska urtikarija proučavana je kao model za urtikarijska stanja. Budući da je otpuštanje histamina uzročni čimbenik urtikarijskih bolesti, za očekivati je da će levocetirizin postići olakšanje simptoma i kod drugih urtikarijskih stanja, a ne samo kod kronične idiopatske urtikarije.

#### *Pedijatrijska populacija*

Sigurnost i djelotvornost primjene tableta levocetirizina u djece ispitana je u sklopu dva placebo kontrolirana klinička ispitivanja na bolesnicima od 6 do 12 godina starosti koji pate od sezonskog i cjelogodišnjeg alergijskog rinitisa. U oba ispitivanja levocetirizin je značajno ublažio simptome i povećao kvalitetu zdravlja života bolesnika.

U djece mlađe od 6 godina klinička sigurnost utvrđena je u nekoliko kratkoročnih ili dugoročnih terapijskih ispitivanja:

- jedno kliničko ispitivanje u kojem je 29 djece od 2 do 6 godina s alergijskim rinitisom liječeno s 1,25 mg levocetirizina dvaput na dan tijekom 4 tjedna
- jedno kliničko ispitivanje u kojem je 114 djece od 1 do 5 godina s alergijskim rinitisom ili kroničnom idiopatskom urtikarijom liječeno s 1,25 mg levocetirizina dvaput na dan tijekom 2 tjedna

- jedno kliničko ispitivanje u kojem je 45 djece od 6 do 11 mjeseci s alergijskim rinitisom ili kroničnom idiopatskom urtikarijom liječeno s 1,25 mg levocetirizina jedanput na dan tijekom 2 tjedna  
- jedno dugoročno (18 mjeseci) kliničko ispitivanje 255 atopičnih ispitanika, u dobi od 12 do 24 mjeseci u vrijeme uključivanja, liječenih levocetirizinom

Sigurnosni profil bio je sličan onomeu kratkoročnim ispitivanjima provedenim u djece od 1 do 5 godina.

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

Farmakokinetika levocetirizina je linearna, neovisna o dozi i vremenu te male varijabilnosti među ispitanicima. Farmakokinetički profil je isti kada je primjenjen kao jedini enantiomer ili kao cetirizin. Ne dolazi do kiralne inverzije tijekom procesa apsorpcije i eliminacije.

### Apsorpcija

Levocetirizin se brzo i znatno apsorbira nakon oralne primjene. U odraslih vršnu koncentraciju u plazmi doseže 0,9 sati nakon doziranja. Ravnotežno stanje uspostavlja se nakon dva dana. Vršne koncentracije u plazmi su 270 ng/ml i 308 ng/ml nakon pojedinačne odnosno ponovljene doze od 5 mg jednom dnevno. Opseg apsorpcije neovisan je o dozi i ne mijenja se u prisustvu hrane, ali je smanjena i odgođena vršna koncentracija.

### Distribucija

Nisu dostupni podaci o tkivnoj raspodjeli u ljudi, kao ni o prolasku levocetirizina kroz krvno-moždanu barijeru. U štakora i pasa najviše tkivne razine nađene su u jetri i bubrezima, a najniže u odjeljku središnjeg živčanog sustava.

U ljudi levocetirizin se veže 90% za proteine plazme. Distribucija levocetirizina ograničena je, budući da je volumen distribucije 0,4 l/kg.

### Biotransformacija

Opseg metabolizma levocetirizina u ljudi manji je od 14% doze te se očekuje da su razlike uslijed genskog polimorfizma ili istodobnog unosa enzimskih inhibitora zanemarive. Metabolički putevi uključuju aromatsku oksidaciju, N- i O-dealkilaciju i konjugaciju s taurinom. Dealkilacija se prvenstveno odvija posredovanjem CYP3A4, dok aromatska oksidacija uključuje brojne i/ili neidentificirane izoforme enzima CYP. Levocetirizin ne utječe na aktivnosti CYP-izoenzima 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 i 3A4 u koncentracijama iznad vršnih koncentracija dosegnutih nakon primjene oralne doze od 5 mg.

Uslijed niskog metabolizma i odsustva metaboličkog inhibicijskog potencijala, interakcija levocetirizina s drugim tvarima nije vjerojatna.

### Eliminacija

Poluvrijeme u plazmi u odraslih iznosi  $7,9 \pm 1,9$  sati. Poluvrijeme je kraće u male djece. Srednji prividni ukupni tjelesni klirens iznosi 0,63 ml/min/kg. Glavni put izlučivanja levocetirizina i metabolita je putem urina, putem kojeg se izlučuje srednja vrijednost od 85,4% doze. Putem fecesa izlučuje se samo 12,9% doze. Levocetirizin se izlučuje glomerularnom filtracijom i aktivnom tubularnom sekrecijom.

- *Stariji*  
Za starije ispitanike dostupni su ograničeni farmakokinetički podaci. Nakon ponavljajuće oralne primjene 30 mg levocetirizina jednom dnevno kroz 6 dana, u 9 starijih ispitanika (65-74 godina), ukupan tjelesni klirens bio je otprilike 33% manji u usporedbi s mlađim odraslim ispitanicima. Pokazalo se da dispozicija racemičnog cetirizina ovisi o funkciji bubrega više nego o dobi. Taj nalaz može se primijeniti i na levocetirizin jer se levocetirizin kao i cetirizin većinom izlučuje urinom. Stoga u starijih osoba treba prilagoditi dozu levocetirizina u skladu s funkcijom bubrega.
- *Oštećenje funkcije bubrega*  
Prividni tjelesni klirens levocetirizina je u korelaciji s klirensom kreatinina. Stoga se preporučuje prilagođavanje intervala doziranja levocetirizina u bolesnika s umjerenim i teškim oštećenjem bubrega (vidjeti dio 4.2). U ispitanika s anuričnom krajnjom fazom bubrežne bolesti ukupni tjelesni klirens smanjen je približno 80% u odnosu na normalne ispitanike. Količina levocetirizina koja se uklanja tijekom uobičajene četverosatne hemodijalize manja je od 10%.
- *Oštećenje funkcije jetre*  
Farmakokinetika levocetirizina u ispitanika s oštećenjem jetre nije ispitivana. Bolesnici s kroničnim bolestima jetre (hepatocelularna, kolestatska ili bilijarna ciroza) jednokratno je primijenjivan racemični cetirizin u dozi od 10 ili 20 mg te je u usporedbi sa zdravim ispitanicima zabilježeno povećanje poluvremena za 50% i smanjenje klirensa za 40%.
- *Pedijatrijska populacija*  
Podaci iz farmakokinetičkog ispitivanja u pedijatrijskoj populaciji nakon jednokratne oralne doze od 5 mg levocetirizina, u koje je bilo uključeno 14-ero djece u dobi od 6 do 11 godina i s tjelesnom težinom u rasponu od 20 do 40 kg, pokazali su da su vrijednosti  $C_{max}$  i AUC oko 2 puta veći od objavljenih rezultata za zdrave odrasle ispitanike u ukriženom ispitivanju. U pedijatrijskoj populaciji prosječni  $C_{max}$  bio je 450 ng/ml, izmjeren je u prosjeku nakon 1,2 sata, ukupni tjelesni klirens, normaliziran na težinu, bio je 30% veći, a poluvrijeme eliminacije 24% kraće u odnosu na odrasle. Odgovarajuća farmakokinetička ispitivanja nisu provedena u pedijatrijskih bolesnika mlađih od 6 godina. Retrospektivne populacijske farmakokinetičke analize provedene su u 323 ispitanika (181 dijete u dobi od 1 do 5 godina, 18 djece u dobi od 6 do 11 godina te 124 odrasle osobe u dobi od 18 do 55 godina) koji su jednokratno ili višekratno primali levocetirizin u rasponu doza od 1,25 do 30 mg. Podaci dobiveni tom analizom upućuju na to da bi očekivane koncentracije u plazmi nakon primjene doze od 1,25 mg jednom dnevno u djece od 6 mjeseci do 5 godina, odgovarale onima u odraslih koji uzimaju 5 mg jednom dnevno.
- *Spol*  
Farmakokinetički rezultati za 77 bolesnika (40 muškaraca, 37 žena) evaluirani su zbog mogućeg utjecaja spola. Poluvrijeme je bilo malo kraće u žena ( $7,08 \pm 1,72$  h) nego kod muškaraca ( $8,62 \pm 1,84$  h); međutim, oralni klirens usklađen s tjelesnom težinom u žena ( $0,67 \pm 0,16$  ml/min/kg) usporediv je s onim izmjerenim u muškaraca ( $0,59 \pm 0,12$  ml/min/kg). Iste dnevne doze i razmaci između doza primijenjivi su na muškarce i žene s normalnom funkcijom bubrega.
- *Rasa*  
Utjecaj rase na djelovanje levocetirizina nije ispitivan. Kako se levocetirizin primarno izlučuje putem bubrega, a nema značajne razlike u klirensu kreatinina između rasa, nije za

očekivati da će postojati razlike u farmakokinetičkim svojstvima levocetirizina između rasa. Nisu zabilježene razlike u kinetici za recemični cetirizin koje bi bile povezane s rasom.

#### Farmakokinetički/farmakodinamički odnos

Djelovanje na kožne reakcije uzrokovane histaminom ne podudara se s koncentracijama lijeka u plazmi.

EKG nije pokazao značajne utjecaje levocetirizina na QT-interval.

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, reproduktivne toksičnosti, genotoksičnosti, kancerogenog potencijala, reproduktivne i razvojne toksičnosti.

## **6. FARMACEUTSKI DODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

natrijev acetat trihidrat (za prilagođavanje pH vrijednosti)  
acetatna kiselina, ledena (za prilagođavanje pH vrijednosti)  
metilparahidroksibenzoat (E218)  
propilparahidroksibenzoat (E216)  
glicerol (85 postotni)  
maltitol (E965)  
saharinnatrij  
aroma *tutti frutti*:  
triacetin (E1518)  
benzaldehyd  
ulje naranče  
vanilin  
etilbutirat  
ulje naranče, koncentrirano  
izoamilacetat  
alilheksanoat  
gama undekalakton  
cital  
geraniol  
citronelol  
alfa tokoferol (E307)  
pročišćena voda

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3 Rok valjanosti**

2 godine.

Nakon prvog otvaranja: 3 mjeseca.

#### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

#### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

U kutiji se nalazi 200 ml oralne otopine u smeđoj staklenoj boci (staklo tip III) s bijelim polipropilenskim sigurnosnim zatvaračem za djecu i graduirana štrcaljka za usta od 10 ml (polietilen, polistiren).

#### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

Nema posebnih zahtjeva.

### **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

UCB Pharma SA  
Allée de la Recherche 60  
1070 Anderlecht (Brussels)  
Belgija

### **8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

HR-H-045076955

### **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 31. siječnja 2008.  
Datum posljednje obnove odobrenja: 23. siječnja 2018.

### **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

19. rujna 2022.