

**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## 1. IME ZDRAVILA

Xyzal 0,5 mg/ml peroralna raztopina

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml peroralne raztopine vsebuje 0,5 mg levocetirizinijevega diklorida.

### Pomožne snovi z znanim učinkom

0,675 mg metilparahidroksibenzoata/ml

0,075 mg propilparahidroksibenzoata/ml

0,4 g tekočega maltitola/ml

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

peroralna raztopina

Bistra in brezbarvna raztopina.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Xyzal 0,5 mg/ml peroralna raztopina je indicirano za simptomatsko zdravljenje alergijskega rinitisa (vključno s persistentnim alergijskim rinitisom) in urtikarije pri odraslih in otrocih, starih 2 leti ali več.

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

#### Odmerjanje

Odrasli in mladostniki, stari 12 let ali več:

Priporočeni dnevni odmerek je 5 mg (10 ml raztopine).

#### *Starejši*

Prilagoditev odmerka je priporočljiva pri starejših bolnikih z zmerno do hudo ledvično okvaro (glejte spodaj, "Ledvična okvara").

#### *Ledvična okvara*

Odmerne intervale je potrebno prilagoditi individualno glede na delovanje ledvic (ocenjena hitrost glomerulne filtracije - eGFR (estimated Glomerular Filtration Rate)). Sklicujoč se na spodnjo tabelo se odmerek prilagodi, kot je navedeno.

Prilagoditve odmerjanja pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic:

---

Skupina	eGFR (ml/min)	Odmerek in pogostnost
---------	---------------	-----------------------

normalno delovanje ledvic	$\geq 90$	5 mg enkrat na dan
blago zmanjšanje delovanja ledvic	60 –< 90	5 mg enkrat na dan
zmerno zmanjšanje delovanja ledvic	30 –< 60	5 mg enkrat na vsaka 2 dni
hudo zmanjšanje delovanja ledvic	15 –< 30 (ne zahteva dializnega zdravljenja)	5 mg enkrat na vsake 3 dni
končna ledvična odpoved	< 15 (zahteva dializno zdravljenje)	kontraindicirano

Pri otrocih z ledvično okvaro je treba odmerke prilagoditi individualno, upoštevajoč ledvični očistek bolnika in telesno maso. Pri otrocih z ledvično okvaro ni na voljo nobenih specifičnih podatkov.

#### *Jetrna okvara*

Pri bolnikih, ki imajo samo jetrno okvaro, prilagoditev odmerka ni potrebna. Pri bolnikih, ki imajo poleg jetrne tudi ledvično okvaro, pa je prilagoditev odmerka priporočljiva (glejte zgoraj, "Ledvična okvara").

#### *Pediatrična populacija*

Otroci, stari od 6 do 12 let:

Priporočeni dnevni odmerek je 5 mg (10 ml raztopine).

Otroci, stari od 2 do 6 let:

Priporočeni dnevni odmerek je 2,5 mg, ki se ga vzame v dveh odmerkih po 1,25 mg (2,5 ml raztopine dvakrat na dan).

Čeprav so na voljo nekateri klinični podatki pri otrocih, starih od 6 mesecev do 12 let (glejte poglavje 4.8, 5.1 in 5.2), ti podatki ne zadostujejo, da bi podprli uporabo levocetirizina pri dojenčkih in malčkih, mlajših od 2 let (glejte tudi poglavje 4.4).

#### Način uporabe

V škatli je priložena brizga za peroralno dajanje. Z brizgo se odmeri ustrezen volumen peroralne raztopine in zlije na žlico ali v kozarec vode. Peroralno raztopino je treba vzeti peroralno takoj po razredčenju, lahko s hrano ali brez nje.

Trajanje uporabe:

Intermitentni alergijski rinitis (prisotnost simptomov manj kot štiri dni na teden ali manj kot štiri tedne na leto) je treba zdraviti glede na bolezen in njeno pojavljanje v preteklosti; zdravljenje lahko ustavimo, ko simptomi izginejo, in ga lahko ponovno uvedemo, ko se simptomi spet pojavijo. V primeru persistentnega alergijskega rinitisa (prisotnost simptomov več kot štiri dni na teden ali več kot štiri tedne na leto) lahko za bolnika uvedemo nepretrgano zdravljenje med obdobjem izpostavljenosti alergenom.

Na voljo so klinične izkušnje z uporabo levocetirizina za najmanj 6-mesečna obdobja zdravljenja. Za kronično urtikarijo in kronični alergijski rinitis so na voljo klinične izkušnje z uporabo cetirizina (racemat) za obdobje do enega leta.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na učinkovino, cetirizin, hidroksizin, katere koli druge derivate piperazina ali katero koli drugo pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Bolniki s končno ledvično odpovedjo z ocenjeno hitrostjo glomerulne filtracije (eGFR) pod 15 ml/min (zahteva dializno zdravljenje).

#### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Previdnost je potrebna pri sočasnem uživanju alkohola (glejte poglavje 4.5).

Zdravilo Xyzal vsebuje metilparahidroksibenzoat in propilparahidroksibenzoat, ki lahko povzročita alergijske reakcije (lahko zapoznele).

Previdnost je potrebna pri bolnikih z epilepsijo in pri bolnikih z tveganjem za konvulzije, ker lahko levocetirizin povzroči poslabšanje epileptičnih napadov.

Zdravilo Xyzal vsebuje tekoči maltitol

Bolniki z redko dedno intoleranco za fruktozo ne smejo jemati tega zdravila.

Previdnost je potrebna pri bolnikih s predispozicijskimi dejavniki za zastajanje urina (npr. poškodba hrbtenjače, hiperplazija prostate), ker lahko levocetirizin poveča tveganje za zastajanje urina.

Antihistaminiki ovirajo rezultate kožnih testov na alergije. Pred izvajanjem testov se zahteva obdobje čiščenja telesa (3 dni).

Po prenehanju jemanja levocetirizina se lahko pojavi pruritus, čeprav ti simptomi niso bili prisotni pred začetkom zdravljenja. Ti simptomi lahko spontano izginejo. V nekaterih primerih so lahko simptomi intenzivni in je treba zdravljenje ponoviti. Pri ponovni uvedbi zdravljenja naj bi simptomi izginili.

#### Pediatrična populacija

Čeprav so na voljo nekateri klinični podatki pri otrocih, starih od 6 mesecev do 12 let (glejte poglavja 4.8, 5.1 in 5.2), ti podatki ne zadostujejo, da bi podprli uporabo levocetirizina pri dojenčkih in malčkih, mlajših od 2 let.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na 1 ml, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

#### 4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študije medsebojnega delovanja z levocetirizinom niso bile izvedene (vključno s študijami z induktorji CYP3A4); študije z racematom cetirizina pa niso pokazale nobenih klinično pomembnih neželenih interakcij (z antipirinom, azitromicinom, cimetidinom, diazepamom, eritromicinom, glipizidom, ketokonazolom, s psevdoefedrinom). V študiji, kjer so uporabljali večkratnike odmerka, so pri sočasni uporabi s teofilinom (400 mg enkrat na dan) opazili majhno zmanjšanje očistka cetirizina (16 %), medtem ko se razpoložljivost teofilina pri sočasni uporabi s cetirizinom ni spremenila.

V študiji z večkratnimi odmerki ritonavirja (600 mg dvakrat na dan) in cetirizina (10 mg na dan), se je obseg izpostavljenosti cetirizinu povešal za približno 40 %, medtem ko se je razpoložljivost ritonavirja ob nadaljnjem sočasnem jemanju cetirizina rahlo spremenila (-11 %).

Obseg absorpcije levocetirizina se pri jemanju s hrano ne zmanjša, čeprav je hitrost absorpcije zmanjšana.

Sočasna uporaba cetirizina ali levocetirizina in alkohola ali drugih zaviralcev osrednjega živčevja lahko pri občutljivih bolnikih povzroči dodatno zmanjšanje budnosti in poslabša delovno storilnost.

## 4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

### Nosečnost

Podatkov o uporabi levocetirizina pri nosečnicah ni oziroma so na voljo le omejene količine (manj kot 300 izidov nosečnosti). Vendar pa za cetirizin, racemat levocetirizina, velika količina podatkov pri nosečnicah (več kot 1000 izidov nosečnosti) ne kaže na anomalije ali fetoneonatalno toksičnost. Študije na živalih ne kažejo na neposredne ali posredne škodljive vplive na nosečnost, razvoj zarodka/plodu, porod ali postnatalni razvoj (glejte poglavje 5.3). Uporabo levocetirizina med nosečnostjo je treba presoditi, če je le-ta potrebna.

### Dojenje

Dokazano je, da se cetirizin, racemat levocetirizina, izloča v materino mleko. Zato je izločanje levocetirizina v materino mleko verjetno. Pri dojenih dojenčkih se lahko pojavijo neželeni učinki, povezani z levocetirizinom. Zato je pri predpisovanju levocetirizina doječim materam potrebna previdnost.

### Plodnost

Za levocetirizin ni na voljo kliničnih podatkov.

## 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Primerjalna klinična preskušanja niso dala dokazov, da bi levocetirizin v priporočenem odmerku vplival na budnost, reakcijski čas ali sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Vendar pa se lahko med zdravljenjem z levocetirizinom pri nekaterih bolnikih pojavijo zaspanost, utrujenost in astenija. Bolniki, ki nameravajo voziti, izvajati potencialno nevarne aktivnosti ali upravljati s stroji, morajo upoštevati svoj odziv na zdravilo.

## 4.8 Neželeni učinki

### Klinične študije

#### *Odrasli in mladostniki, starejši od 12 let*

V študijah zdravljenja na ženskah in moških med 12. in 71. letom starosti, so vsaj en neželeni učinek opazili pri 15,1 % bolnikov, ki so prejeli 5 mg levocetirizina, ter pri 11,3 % bolnikov, ki so prejeli placebo. 91,6 % teh neželenih učinkov je bilo blagih do zmernih.

V preskušanjih zdravljenja je zaradi neželenih učinkov predhodno končalo preskušanje 1,0 % (9/935) bolnikov, ki so prejeli 5 mg levocetirizina, in 1,8 % (14/771) bolnikov, ki so prejeli placebo.

V kliničnih preskušanjih zdravljenja z levocetirizinom je sodelovalo 935 preiskovancev, ki so prejeli zdravilo v priporočenem odmerku 5 mg na dan. Iz vseh raziskav skupaj so poročali o naslednjih incidencah neželenih učinkov, ki so se pojavili pri 1 % ali več bolnikov (pogosti:  $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) v skupini, ki je prejela 5 mg levocetirizina, ali skupini, ki je prejela placebo:

<b>Priporočljiv izraz (WHOART)</b>	<b>Placebo (n = 771)</b>	<b>Levocetirizin 5 mg (n = 935)</b>
glavobol	25 (3,2 %)	24 (2,6 %)
zaspanost	11 (1,4 %)	49 (5,2 %)
suha usta	12 (1,6 %)	24 (2,6 %)
utrujenost	9 (1,2 %)	23 (2,5 %)

Nadalje so opazili tudi občasne neželene učinke (občasni  $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ), kot sta astenija ali bolečine v trebuhu.

Incidenca neželenih učinkov zdravila, ki so povezani z njegovim sedativnim delovanjem in vključujejo zaspanost, utrujenost in astenijo, so bili v celoti bolj pogosti (8,1 %) pri bolnikih, ki so prejeli 5 mg levocetirizina, kot pri bolnikih, ki so prejeli placebo (3,1 %).

#### *Pediatrična populacija*

V dveh s placebom nadzorovanih študijah pri pediatričnih bolnikih, starih 6 - 11 mesecev in starih od 1 do manj kot 6 let, je 159 otrok 2 tedna prejelo levocetirizin v odmerku 1,25 mg enkrat na dan oz. 1,25 mg dvakrat na dan. Poročali so o naslednjih incidencah neželenih učinkov, ki so se pojavili pri 1 % ali več bolnikih v skupini, ki je prejela levocetirizin ali skupini, ki je prejela placebo.

<b>Razdelitev glede na organske sisteme in priporočljiv izraz</b>	<b>Placebo (n = 83)</b>	<b>Levocetirizin (n = 159)</b>
<b>Bolezni prebavil</b>		
driska	0	3 (1,9 %)
bruhanje	1 (1,2 %)	1 (0,6 %)
zaprtje	0	2 (1,3 %)
<b>Bolezni živčevja</b>		
somnolenca	2 (2,4 %)	3 (1,9 %)
<b>Psihiatrične motnje</b>		
motnje spanja	0	2 (1,3 %)

Pri otrocih, starih 6 - 12 let, so izvedli dvojno slepe, s placebom nadzorovane študije, v katerih je 243 otrok jemalo 5 mg levocetirizina na dan različno dolgo časa in sicer od manj kot 1 tedna do 13 tednov. Poročali so o naslednji incidencah neželenih učinkov, ki so se pojavili pri 1 % ali več bolnikih v skupini, ki je prejela levocetirizin, ali skupini, ki je prejela placebo.

<b>Najprimernejši izraz</b>	<b>Placebo (n = 240)</b>	<b>Levocetirizin 5 mg (n = 243)</b>
glavobol	5 (2,1 %)	2 (0,8 %)
somnolenca	1 (0,4 %)	7 (2,9 %)

Čeprav so klinični podatki navedeni v tem poglavju na voljo za otroke, stare od 6 mesecev do 12 let, pa kot je navedeno v poglavjih 4.2 in 4.4, nimamo zadostnih podatkov, da bi podprli uporabo zdravila pri dojenčkih in malčkih, mlajših od 2 let.

#### Izkušnje v obdobju trženja

Neželeni učinki iz izkušenj v obdobju trženja so razdeljeni po organskih sistemih in po pogostnosti. Pogostnost je opredeljena takole: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ), zelo redki ( $< 1/10.000$ ), neznan (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

- Bolezni imunskega sistema:  
neznan: preobčutljivost, vključno z anafilakso
- Presnovne in prehranske motnje:  
neznan: povečanje apetita
- Psihiatrične motnje:  
neznan: agresivnost, agitacija, halucinacije, depresija, nespečnost, samomorilne misli, nočna mora
- Bolezni živčevja:  
neznan: konvulzije, parestezija, omotica, sinkopa, tremor, disgevizija
- Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta:

- neznana: vrtoglavica
- Očesne bolezni:
  - neznana: motnje vida, zamegljen vid, okulogiracija
- Srčne bolezni:
  - neznana: palpitacije, tahikardija
- Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora:
  - neznana: dispneja
- Bolezni prebavil:
  - Neznana: navzea, bruhanje, diareja
- Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov:
  - neznana: hepatitis
- Bolezni sečil:
  - neznana: disurija, zastajanje urina
- Bolezni kože in podkožja:
  - neznana: angionevrotični edem, z zdravilom povezane kožne erupcije, pruritus, izpuščaji, urtikarija
- Bolezni mišično-skeletnega sistema, vezivnega tkiva in kosti:
  - neznana: mialgija, artralgiya
- Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije:
  - neznana: edem
- Preiskave:
  - neznana: povečanje telesne mase, nenormalne vrednosti testov jetrnih funkcij

Metilparahidroksibenzoat in propilparahidroksibenzoat lahko povzročita alergijske reakcije (lahko zapoznele).

#### Opis izbranih neželenih učinkov

Po prenehanju zdravljenja z levocetirizinom so poročali o pruritusu.

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

### Simptomi

Simptomi prevelikega odmerjanja se pri odraslih lahko kažejo kot omotičnost. Pri otrocih se lahko najprej pojavita agitacija in nemir, ki jima sledi omotičnost.

### Ukrepi pri prevelikem odmerjanju

Specifični antidot levocetirizina ni znan.

Pri prevelikem odmerjanju je priporočljivo simptomatsko ali podporno zdravljenje. Kmalu po zaužitju zdravila je primerno tudi izpiranje želodca. Levocetirizina s hemodializo ni mogoče učinkovito odstraniti.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antihistaminiki za sistemsko zdravljenje, derivati piperazina, oznaka ATC: R06A E09

#### Mehanizem delovanja

Levocetirizin, (R) enantiomer cetirizina, je močan in selektiven antagonist perifernih H<sub>1</sub>-receptorjev.

Študije vezave so pokazale, da ima levocetirizin visoko afiniteto do človeških H<sub>1</sub>-receptorjev (K<sub>i</sub> = 3,2 nmol/l). Afiniteta levocetirizina je 2-krat večja od afinitete cetirizina (K<sub>i</sub> = 6,3 nmol/l).

Levocetirizin disociira iz H<sub>1</sub>-receptorjev z razpolovnim časom 115 ± 38 min.

Po enkratni uporabi je zasedenost receptorjev z levocetirizinom 90 % po 4 urah in 57 % po 24 urah.

Študije farmakodinamike pri zdravih prostovoljcih so pokazale, da je aktivnost levocetirizina v polovičnem odmerku primerljiva z aktivnostjo cetirizina tako v koži kot tudi v nosu.

#### Farmakodinamični učinki

Farmakodinamično aktivnost levocetirizina so proučevali v različnih randomiziranih, nadzorovanih preskušanjih:

Študija, s katero so primerjali učinek 5 mg levocetirizina, 5 mg desloratadina in placebo na izpuščaje in rdečico, inducirane s histaminom, je pokazala, da se pri zdravljenju z levocetirizinom v primerjavi s placebom in desloratadinom (p<0,001) nastanek izpuščajev in rdečice statistično značilno zmanjša. Najbolj izrazito zmanjšanje je v prvih 12 urah, traja pa 24 ur.

Začetek delovanja 5 mg levocetirizina pri nadzoru simptomov, induciranih s cvetnim prahom, so opazili 1 uro po jemanju zdravila pri s placebom nadzorovanih preskušanjih po modelu komore za provokacijo z alergeni.

*In vitro* študije (Boydenove komore in tehnike celičnih rezin) so pokazale, da levocetirizin inhibira z eotaksinom inducirano transendotelijsko migracijo eozinofilcev preko celic kože in pljuč. *In vivo* eksperimentalna študija farmakodinamike (tehnika kožnih komor) je pri 14 odraslih bolnikih pokazala tri glavne inhibitorne učinke levocetirizina v odmerku 5 mg v primerjavi s placebom v prvih 6 urah reakcije, inducirane s cvetnim prahom: inhibicija sproščanja VCAM-1, spremenjena prepustnost žilja in zmanjšanje delovanja eozinofilcev.

#### Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost in varnost levocetirizina sta bili dokazani v več dvojno slepih, s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanjih, v katera so bili vključeni odrasli bolniki s sezonskim alergijskim rinitisom, celoletnim alergijskim rinitisom ali persistentnim alergijskim rinitisom. Levocetirizin je pokazal, da pomembno izboljša simptome alergijskega rinitisa, vključno z nazalno obstrukcijo v nekaterih študijah.

V 6-mesečni klinični študiji na 551 odraslih bolnikih (od tega je 276 bolnikov prejelo levocetirizin), ki so imeli persistentni alergijski rinitis (simptomi so bili prisotni vsaj 4 dni tedensko v vsaj 4 zaporednih tednih) in so bili senzibilizirani s hišno pršico in pelodom trav, so dokazali, da je bil



levocetirizin v odmerku 5 mg klinično in statistično značilno bolj učinkovit kot placebo pri lajšanju vseh simptomov alergijskega rinitisa tekom celotne študije, ne da bi se ob tem pojavila tahifilaksija. V času trajanja študije je levocetirizin pomembno izboljšal kakovost življenja bolnikov.

V s placebom nadzorovanem kliničnem preskušanju, v katerega je bilo vključenih 166 bolnikov s kronično idiopatsko urtikarijo, so enkrat na dan šest tednov zdravili s placebom 85 bolnikov in 81 bolnikov s 5 mg levocetirizina. Prvi teden zdravljenja in čez celotno obdobje zdravljenja je levocetirizin v primerjavi s placebom pomembno zmanjšal stopnjo srbenja. Levocetirizin je v primerjavi s placebom prav tako pokazal večje izboljšanje z zdravjem povezane kakovosti življenja, kar je bilo ugotovljeno na osnovi dermatološkega indeksa kakovosti življenja.

Kronično idiopatsko urtikarijo so proučevali kot model za urtikarijska stanja. Ker je sproščanje histamina vzročni dejavnik urtikarijskih boleznih, lahko pričakujemo, da bi z levocetirizinom dosegli učinkovito lajšanje simptomov tudi pri drugih urtikarijskih stanjih, ne samo pri kronični idiopatski urtikariji.

EKG ni pokazal pomembnih učinkov levocetirizina na interval QT.

#### Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost tablet z levocetirizinom so pri otrocih proučevali v dveh s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanjih, kamor so bili vključeni bolniki, stari od 6 do 12 let, s sezonskim in celoletnim alergijskim rinitisom. V obeh preskušanjih je levocetirizin pomembno izboljšal simptome in povečal z zdravjem povezano kakovost življenja.

Pri otrocih, mlajših od 6 let, so klinično varnost ugotovili na podlagi več kratkotrajnih ali dolgotrajnih študij zdravljenja:

- v enem kliničnem preskušanju so 29 otrok z alergijskim rinitisom, starih od 2 do 6 let, zdravili 4 tedne z levocetirizinom v odmerku 1,25 mg dvakrat na dan
- v drugem kliničnem preskušanju so 114 otrok z alergijskim rinitisom ali kronično idiopatsko urtikarijo, starih od 1 do 5 let, zdravili 2 tedna z levocetirizinom v odmerku 1,25 mg dvakrat na dan
- v tretjem kliničnem preskušanju so 45 otrok z alergijskim rinitisom ali kronično idiopatsko urtikarijo, starih od 6 do 11 mesecev, zdravili 2 tedna z levocetirizinom v odmerku 1,25 mg enkrat na dan
- v dolgotrajnem (18 mesecev) kliničnem preskušanju so 255 atopičnih otrok, ki so bili ob vključitvi v študijo stari 12 do 24 mesecev, zdravili z levocetirizinom.

Varnostni profil je bil podoben kot pri kratkotrajnih študijah, izvedenih pri otrocih, starih od 1 do 5 let.

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

Farmakokinetika levocetirizina je linearna, neodvisna od odmerka in časa, z majhno interindividualno variabilnostjo. Farmakokinetični profil je enak pri aplikaciji enega samega enantiomera ali pri aplikaciji cetirizina. Pri procesih absorpcije in izločanja ne pride do kiralne inverzije.

#### Absorpcija

Po peroralni aplikaciji se levocetirizin absorbira hitro in v velikem obsegu. Pri odraslih je plazemska koncentracija največja v 0,9 h po odmerku, stanje dinamičnega ravnovesja pa je doseženo po 2 dnevih. Po enkratnem odmerku je največja plazemska koncentracija običajno 270 ng/ml, pri ponavljajočih se odmerkih po 5 mg na dan pa 308 ng/ml. Obseg absorpcije je odvisen od odmerka. Hrana ne spremeni obsega absorpcije, največje plazemske koncentracije pa so zmanjšane in dosežene kasneje.

#### Porazdelitev

Pri ljudeh niso na voljo podatki o porazdeljevanju zdravila v tkivih, prav tako ni na voljo podatkov o prehajanju levocetirizina preko krvno-možganske pregrade. Pri podganah in psih najdemo največje tkivne koncentracije zdravila v jetrih in ledvicah, najmanjše pa v predelu centralnega živčnega sistema. Levocetirizin se v 90 % veže na plazemske beljakovine. Porazdeljevanje levocetirizina je omejeno, saj je volumen porazdelitve 0,4 l/kg.

#### Biotransformacija

Pri ljudeh se presnovi manj kot 14 % odmerka levocetirizina, zato je pričakovati, da bodo razlike, ki so posledica genskih polimorfizmov ali sočasnega jemanja zaviralcev encimov, zanemarljive. Presnovne poti vključujejo aromatsko oksidacijo, N- in O-dealkiliranje ter konjugacijo s tavrinom. Dealkiliranje poteka predvsem z encimom CYP 3A4, medtem ko pri aromatski oksidaciji sodeluje več in/ali neznane izoforme CYP. Levocetirizin v koncentracijah, ki so precej večje od največjih koncentracij, ki jih dosežemo po 5 mg peroralnem odmerku, nima vpliva na aktivnosti izoencimov CYP - 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 in 3A4.

Zaradi majhnega obsega presnove in odsotnosti presnovnega inhibicijskega potenciala je medsebojno delovanje levocetirizina z drugimi zdravili in obratno malo verjetno.

#### Izločanje

Plazemska razpolovna doba je pri odraslih  $7,9 \pm 1,9$  ur. Pri majhnih otrocih je razpolovna doba krajša. Srednja vrednost celokupnega navideznega telesnega očistka pri odraslih je 0,63 ml/min/kg. Glavna pot izločanja levocetirizina in njegovih presnovkov poteka preko urina, s katerim se izloči v povprečju 85,4 % odmerka. Z blatom se izloči samo 12,9 % odmerka. Levocetirizin se izloča z glomerularno filtracijo in aktivno tubularno sekrecijo.

#### Posebne skupine bolnikov

##### *Ledvična okvara*

Navidezni telesni očistek levocetirizina korelira z očistkom kreatinina, zato je pri bolnikih z zmernim do hudim ledvičnim popuščanjem priporočljivo prilagoditi odmerni interval levocetirizina (glejte poglavje 4.2). Pri anuričnih bolnikih s končno ledvično odpovedjo je celokupni telesni očistek zmanjšan za približno 80 % v primerjavi z zdravimi ljudmi. Količina levocetirizina, ki ga odstranimo s standardno 4-urno hemodializo, je < 10 %.

##### *Pediatrična populacija*

Podatki farmakokinetičnih študij pri pediatrični populaciji, ki je peroralno prejela enkratni odmerek 5 mg levocetirizina in v katero je bilo vključenih 14 otrok, starih od 6 do 11 let in s telesno maso med 20 in 40 kg, so pokazali, da so bile vrednosti C<sub>max</sub> in AUC okoli 2-krat večje kot vrednosti, o katerih so poročali pri primerjavi študij pri zdravih odraslih preiskovancih. Povprečna C<sub>max</sub> je bila v tej pediatrični populaciji 450 ng/mL, ki je bila dosežena po povprečno 1,2 ure, normalizirano na telesno maso, celokupni telesni očistek je bil 30 % večji, biološka razpolovna doba izločanja pa 24 % krajša kot pri odraslih. Tovrstne farmakokinetične študije niso bile izvedene pri pediatričnih bolnikih, mlajših od 6 let. Retrospektivna populacijska farmakokinetična analiza je bila izvedena pri 323 preiskovancih (181 otrok, starih od 1 do 5 let, 18 otrok, starih od 6 do 11 let, in 124 odraslih, starih od 18 do 55 let), ki so prejeli enkratni ali večkratni odmerek levocetirizina od 1,25 mg do 30 mg. Podatki te analize kažejo, da lahko pri aplikaciji odmerka 1,25 mg enkrat na dan otrokom, starim od 6 mesecev do 5 let, pričakujemo podobne plazemske koncentracije kot pri odraslih, ki jemljejo 5 mg enkrat na dan.

##### *Starejši*

Pri starejših bolnikih so na voljo omejeni farmakokinetični podatki. Po peroralni aplikaciji ponavljajočih se odmerkov 30 mg levocetirizina enkrat na dan, ki je trajala 6 dni, so pri 9 starejših bolnikih (65 – 74 let) opazili, da je bil celokupni telesni očistek približno 33 % manjši kot pri mlajših odraslih. Pri izpostavljenosti racematu cetirizina so pokazali, da je očistek bolj odvisen od delovanja ledvic kot od starosti. To ugotovitev lahko prenesemo tudi na levocetirizin, saj se tako levocetirizin

kot tudi cetirizin izločata predvsem s sečem. Odmerek levocetirizina moramo zato prilagoditi glede na ledvično funkcijo starejših bolnikov.

#### *Spol*

Farmakokinetični rezultati 77 bolnikov (40 moških, 37 žensk) so bili ovrednoteni glede možnega vpliva spola. Biološka razpolovna doba je bila pri ženskah ( $7,08 \pm 1,72$  ur) malo krajša kot pri moških ( $8,62 \pm 1,84$  ur). Vendar pa je bil peroralni očistek, preračunan glede na telesno maso, pri ženskah ( $0,67 \pm 0,16$  ml/min/kg) primerljiv z očistkom pri moških ( $0,59 \pm 0,12$  ml/min/kg). Pri moških in ženskah z normalnim delovanjem ledvic se lahko uporabljajo enaki dnevni odmerki in odmerni intervali.

#### *Rasa*

Vpliva rase na levocetirizin niso preučevali. Ker se levocetirizin izloča predvsem preko ledvic in ker med rasami ni pomembnih razlik v očistku kreatinina, ni pričakovati, da bi bile farmakokinetične lastnosti levocetirizina med rasami različne. Opazili niso nobenih z raso povezanih razlik v kinetiki racemata cetirizina.

#### *Jetrna okvara*

Farmakokinetike levocetirizina pri bolnikih z jetrno okvaro niso preučevali. Bolniki s kroničnimi jetrnimi boleznimi (hepatocelularna, holestatična in biliarna ciroza), ki so prejeli 10 ali 20 mg racemata cetirizina kot enkratni odmerek, so imeli v primerjavi z zdravimi preiskovanci za 50 % povečano biološko razpolovno dobo in za 40 % manjši očistek.

#### Farmakokinetično/farmakodinamično razmerje

Delovanje na kožne reakcije, ki jih inducira histamin, ni časovno usklajeno s plazemskimi koncentracijami.

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala, vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

natrijev acetat trihidrat (za uravnavanje pH)  
koncentrirana očetna kislina (za uravnavanje pH)  
metilparahidroksibenzoat (E218)  
propilparahidroksibenzoat (E216)  
85 odstotni glicerol  
tekoči maltitol (E965)  
natrijev saharinat  
aroma Tutti frutti vsebuje:  
    triacetin (E1518)  
    benzaldehyd  
    pomarančno olje  
    vanilin  
    etilbutirat  
    koncentrirano pomarančno olje  
    izoamilacetat  
    alilheksanoat  
     $\gamma$ -undekalakton

citral  
geraniol  
citronelol  
 $\alpha$ -tokoferol (E307)  
prečiščena voda

## **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

## **6.3 Rok uporabnosti**

2 leti

Po prvem odprtju: 3 mesece.

## **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

## **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Rjava steklenica (steklo tip III) zaprta z belo polipropilensko za otroke varno zaporko, v škatli, ki vsebuje tudi 10 ml brizgo za peroralno dajanje graduirano na 0,25 ml (polietilen, polistiren).

Velikosti pakiranj: 75 ml, 150 ml, 200 ml.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

## **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Ni posebnih zahtev.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

H/05/01684/021-023

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 16. 8. 2005

Datum zadnjega podaljšanja: 5. 6. 2015

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

12. 7. 2022

