

1.3.1	Levocetirizine dihydrochloride
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1.3.1	Levocetirizine dihydrochloride
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

1. IME ZDRAVILA

Cezera 5 mg filmsko obložene tablete.

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 5 mg levocetirizinijevega diklorida.

Pomožna snov z znanim učinkom

88,63 mg laktoze/tableto

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Tablete so bele, okrogle, izbočene filmsko obložene tablete s prirezanimi robovi.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Simptomatsko zdravljenje alergijskega rinitisa (vključno s persistentnim alergijskim rinitisom) in urtikarije pri odraslih in otrocih, starih 6 let ali več.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli in mladostniki, stari 12 let in več:

Priporočeni dnevni odmerek je 5 mg (1 filmsko obložena tableta).

Starejši bolniki

Pri starejših bolnikih z zmerno do hudo ledvično okvaro priporočamo prilagoditev odmerka (glejte "Ledvična okvara" nižje v tekstu).

Ledvična okvara

Presledke med posameznimi odmerki je treba prilagoditi individualno glede na ledvično delovanje. Odmerek prilagodite tako, kot je navedeno v spodnji tabeli. Za uporabo te tabele je potrebna ocena bolnikovega kreatininskega očistka (CL_{cr}) v ml/min. CL_{cr} (ml/min) je mogoče oceniti iz koncentracije kreatinina v serumu (mg/dl) z uporabo naslednje formule:

$$CL_{CR} = \frac{[140 - \text{starost (leta)}] \times \text{tel. masa (kg)}}{72 \times \text{serumska koncentracija kreatinina (mg/dl)}} \quad (\times 0,85 \text{ za ženske})$$

Prilagoditve odmerjanja pri bolnikih z ledvično okvaro:

Skupina	Očistek kreatinina (ml/min)	Odmerek & pogostost dajanja
Normalno delovanje ledvic	≥80	1 tableta enkrat na dan
Blaga ledvična okvara	50–79	1 tableta enkrat na dan
Zmerna ledvična okvara	30–49	1 tableta vsaka 2 dni
Huda ledvična okvara	<30	1 tableta vsake 3 dni

1.3.1	Levocetirizine dihydrochloride
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Končna ledvična odpoved – bolniki na dializi <10- Kontraindicirano

Pri otrocih z ledvično okvaro je treba odmerek 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, prilagajanje odmerka ni potrebno. Pri bolnikih, ki imajo jetrno in ledvično okvaro, pa je prilagoditev odmerka priporočljiva (glejte zgoraj, "Ledvična okvara").

Pediatrična populacija

Otroci, stari 6 do 12 let:

Priporočeni dnevni odmerek je 5 mg (1 filmsko obložena tableta).

Za otroke, stare od 2 do 6 let, ni mogoča prilagoditev odmerka s filmsko obloženimi tabletami.

Priporočljivo je uporabiti pediatrično obliko levocetirizina.

Način uporabe

Filmsko obloženo tableto je treba vzeti peroralno. Tableto je potrebno pogoltniti celo s tekočino.

Lahko se jo vzame s hrano ali brez nje. Priporočljivo je, da se dnevni odmerek vzame kot enkratni odmerek.

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 prekinemo, ko simptomi izginejo, in ga lahko ponovno nadaljujemo, 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 s 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 levocetirizin, cetirizin, hidoksizin, katere koli druge derivate piperazina ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Huda ledvična okvara z očistkom kreatinina, manjšim od 10 ml/min.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Priporočamo previdnost pri sočasnem uživanju alkohola (glejte poglavje 4.5).

Previdnost je potrebna pri bolnikih z dejavniki tveganja za zastoj urina (npr. s poškodbo hrbtenjače, hiperplazijo prostate), saj lahko levocetirizin poveča tveganje za zastoj urina.

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

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

1.3.1	Levocetirizine dihydrochloride
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

simptomi intenzivni in je potrebno zdravljenje ponoviti. Po ponovni uvedbi zdravljenja naj bi simptomi izginili.

Pediatrična populacija

Uporaba filmsko obloženih tablet ni priporočljiva pri otrocih, mlajših od 6 let, ker ta farmacevtska oblika ne omogoča ustrezne prilagoditve odmerka. Priporočljivo je uporabiti pediatrično obliko levocetirizina.

To zdravilo vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

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 in psevdofedrinom). V študiji z večkratnimi odmerki, so pri sočasni uporabi s teofilinom (400 mg enkrat dnevno) 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 dnevno) in cetirizina (10 mg dnevno) 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 negativno vplival na zbranost, reakcijski čas ali sposobnost za vožnjo.

Vendar pa se med zdravljenjem z levocetirizinom pri nekaterih bolnikih lahko pojavi zaspanost, utrujenost in astenija. Zato morajo bolniki, ki nameravajo voziti, opravljati potencialno nevarne aktivnosti ali upravljati stroje, upoštevati svoj odziv na zdravilo.

1.3.1	Levocetirizine dihydrochloride
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

4.8 Neželeni učinki

Klinične študije

Odrasli in mladostniki, starejši od 12 let

V terapevtskih študijah pri 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 terapevtskih preskušanjih 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 dnevno. Iz vseh raziskav skupaj so poročali o pojavu naslednjih neželenih učinkov, ki so se pojavili pri 1 % ali več bolnikov (pogosti: $\geq 1/100$, $< 1/10$) v skupini, ki je prejela 5 mg levocetirizina, ali skupini, ki je prejela placebo:

Priporočljiv izraz (WHOART)	Placebo (n = 771)	Levocetirizin 5 mg (n = 935)
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 $\geq 1/1.000$, $< 1/100$), kot sta astenija ali bolečine v trebuhu.

Pogostost sedativnih neželenih učinkov zdravila, kot so zaspanost, utrujenost in astenija, je bila v celoti večja pri bolnikih, ki so prejeli 5 mg levocetirizina (8,1 %), v primerjavi z bolniki, 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.

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

1.3.1	Levocetirizine dihydrochloride
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Najprimernejši izraz	Placebo (n = 240)	Levocetirizin 5 mg (n = 243)
glavobol	5 (2.1 %)	2 (0.8 %)
somnolenca	1 (0.4 %)	7(2.9 %)

Izkušnje v obdobju trženja

Neželeni učinki iz postmarketinških izkušenj 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 ($< 1/10.000$), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

	Neznana pogostnost
Bolezni imunskega sistema	preobčutljivost, vključno z anafilakso
Presnovne in prehranske motnje	povečan apetit
Psihiatrične motnje	agresivnost, agitacija, halucinacije, depresija, nespečnost, razmišljanje o samomoru, nočna mora
Bolezni živčevja	konvulzije, parestezija, omotica, omedlevica, tremor, disgevizija
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	vertoglavica
Očesne bolezni	motnje vida, zamegljen vid, okulogiracija
Srčne bolezni	palpitacije, tahikardija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	dispneja
Bolezni prebavil	slabost, bruhanje, diareja
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	hepatitis
Bolezni sečil	disurija, zastoj urina
Bolezni kože in podkožja	angionevrotični edem, z zdravilom povezane kožne erupcije, srbečica, izpuščaji, urtikarija
Bolezni mišično-skeletnega sistema, vezivnega tkiva in kosti	mialgija, artralgijska
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	edem
Preiskave	povečanje telesne mase, nenormalne vrednosti jetrnih testov

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

1.3.1	Levocetirizine dihydrochloride
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

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 za levocetirizin ni znan.

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

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antihistaminiki za sistemsko zdravljenje, derivati piperazina; oznaka ATC: R06AE09.

Mehanizem delovanja

Levocetirizin, ki je (R) enantiomer cetirizina, je močan in selektiven antagonist perifernih H₁ receptorjev. Študije vezave so pokazale, da ima levocetirizin visoko afiniteto do človeških H₁ receptorjev (K_i = 3,2 nmol/l). Afiniteta levocetirizina je 2-krat večja od afinitete cetirizina (K_i = 6,3 nmol/l). Levocetirizin disociira iz H₁ receptorjev z razpolovno dobo 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 pri polovičnem odmerku aktivnost levocetirizina 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 placeba 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 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 zavira 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, sprememba prepustnosti žilja in zmanjšanje delovanja (rekrutiranja) 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, celoletnim ali persistentnim alergijskim rinitisom. Levocetirizin je pokazal, da pomembno izboljša simptome alergijskega rinitisa, vključno z nosno 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

1.3.1	Levocetirizine dihydrochloride
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

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 dnevno 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 vprašalnika 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 terapevtskih študij:

- 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, če ga damo kot en sam enantiomer ali kot cetirizin. Pri procesih absorpcije in izločanja ne pride do kiralne inverzije.

Absorpcija

Po peroralni aplikaciji se levocetirizin absorbira hitro in v velikem obsegu. Največjo plazemsko koncentracijo doseže 0,9 h po zaužitju odmerka, stacionarno stanje pa nastopi po 2 dneh. Po enkratnem odmerku je največja plazemska koncentracija običajno 270 ng/ml, pri ponavljajočih se odmerkih po 5 mg dnevno pa 308 ng/ml. Obseg absorpcije ni odvisen od odmerka in tudi zaužitje hrane ga ne spremeni, se pa zmanjša največja koncentracija in tudi doseže se kasneje.

Porazdelitev

Pri ljudeh ni na voljo podatkov o porazdeljevanju zdravila v tkiva, prav tako ni na voljo podatkov o

1.3.1	Levocetirizine dihydrochloride
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

prehajanju levocetirizina skozi krvno-možgansko pregrado. Pri podganah in psih najdemo največje tkivne koncentracije zdravila v jetrih in ledvicah, najmanjše pa v predelu osrednjega 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 neprepoznanih izoform CYP. Levocetirizin v koncentracijah, ki so bile precej večje od največjih koncentracij, ki jih dosežemo po 5 mg peroralnem odmerku, ni imel 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 učinkovinami in obratno malo verjetno.

Izločanje

Plazemska razpolovna doba pri odraslih je $7,9 \pm 1,9$ ure. Pri majhnih otrocih je razpolovna doba krajša. Srednja vrednost celokupnega navideznega telesnega očistka 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 glomerulno filtracijo in aktivno tubularno sekrecijo.

Posebne skupine bolnikov

Ledvična okvara

Navidezni telesni očistek levocetirizina korelira z očistkom kreatinina, zato je pri bolnikih z zmerno in hudo ledvično okvaro priporočljivo prilagoditi presledek med posameznimi odmerki levocetirizina glede na očistek kreatinina. 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 pediatrične farmakokinetične študije, v kateri je 14 otrok, starih od 6 do 11 let, s telesno maso med 20 in 40 kg, prejelo enkratni peroralni odmerek 5 mg levocetirizina, so pokazali, da so bile vrednosti C_{max} in AUC okoli dvakrat večje kot vrednosti, o katerih so poročali pri primerjavi študij pri zdravih odraslih preiskovancih. V tej pediatrični populaciji je bila povprečna C_{max} 450 ng/mL, dosežena pa je bila 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 324 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 dajanju 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 bolniki

Pri starejših bolnikih so na voljo omejeni farmakokinetični podatki. Po peroralnem dajanju ponavljajočih se odmerkov 30 mg levocetirizina enkrat na dan, ki je trajalo 6 dni, so pri 9 starejših bolnikih (65–74 let) opazili, da je bil celokupni telesni očistek približno 33 % manjši kot pri mlajših odraslih. Pokazalo se je, da je razpoložljivost racemata cetirizina bolj odvisna od delovanja ledvic kot od starosti. To ugotovitev lahko prenesemo tudi na levocetirizin, saj se tako levocetirizin kot tudi cetirizin izločata predvsem z urinom. Odmerek levocetirizina moramo zato prilagoditi glede na ledvično funkcijo starejših bolnikov.

Spol

1.3.1	Levocetirizine dihydrochloride
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Farmakokinetični rezultati 77 bolnikov (40 moških, 37 žensk) so bili ovrednoteni glede možnega vpliva spola. Biološka razpolovna doba je bila pri ženskah nekoliko krajša ($7,08 \pm 1,72$ ur) 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 presledki med posameznimi odmerki.

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. Pri bolnikih s kroničnimi jetrnimi boleznimi (hepatocelularno, holestatsko in biliarno cirozo), ki so prejeli enkratni odmerek 10 ali 20 mg racemata cetirizina, je bila v primerjavi z zdravimi preiskovanci biološka razpolovna doba večja za 50 %, očistek pa manjši za 40 %.

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 se odmerkih, vpliva na sposobnost razmnoževanja, genotoksičnosti in kancerogenega potenciala ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

laktoza monohidrat
mikrokristalna celuloza
brezvodni koloidni silicijev dioksid
magnezijev stearat

Obloga tablete:

laktoza monohidrat
hipromeloza 6cP
titanov dioksid (E171)
makrogol 3000
triacetin

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

1.3.1	Levocetirizine dihydrochloride
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot (PVC-PVDC/Al-folija) po 7 ali 10 tablet, v škatli.

Velikost pakiranj: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 60, 90, 98 in 100 filmsko obloženih tablet.

Pretisni omot (OPA-Al-PVC/Al-folija) po 7 ali 10 tablet, v škatli.

Velikost pakiranj: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 60, 90, 98 in 100 filmsko obloženih tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

KRKA, tovarna zdravil, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

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

H/08/00373/001-022

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 8. 5. 2008

Datum zadnjega podaljšanja: 31. 10. 2012

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

12. 10. 2018