

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

### 1. IME LEKA

Xyzal<sup>®</sup>, 5 mg, film tablete

INN: levocetirizin

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna film tableta sadrži 5 mg levocetirizin-dihidrohlorida.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom: 63,50 mg laktoza, monohidrat po tableti.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Ovalne film tablete, bele do skoro bele boje, sa utisnutom oznakom „Y” sa jedne strane.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Lek Xyzal, film tablete, je indikovano za simptomatsku terapiju alergijskog rinitisa (uključujući perzistentni alergijski rinitis) i urtikarije kod odraslih i dece uzrasta 6 godina i više.

#### 4.2. Doziranje i način primene

##### Doziranje

*Odrasli i adolescenti od 12 godina i više*

Preporučena dnevna doza je 5 mg (1 film tableta).

##### *Stariji*

Podešavanje doze se preporučuje kod starijih pacijenata sa umerenim do teškim oštećenjem funkcije bubrega (videti u nastavku teksta: *Oštećenje funkcije bubrega*).

##### *Oštećenje funkcije bubrega*

Interval doziranja mora biti individualno prilagođen prema stanju bubrežne funkcije. Dozu podesiti u skladu sa datom tabelom. Da bi se ova tabela mogla primeniti, potrebno je odrediti klirens kreatinina ( $CL_{cr}$ ) u mL/min kod svakog pacijenta.  $CL_{cr}$  (mL/min) se može izračunati na osnovu vrednosti serumskog kreatinina (mg/dL), pomoću sledeće formule:

$$CL_{cr} = (((140 - \text{uzrast})) \times \text{masa (kg)}) / (72 \times \text{vr. serumskog kreatinina (mg/dL)}) \times 0,85 \text{ (za žene)}$$

Podešavanja doze kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega:

Grupa	Klirens kreatinina (mL/min)	Doza i učestalost doziranja
Normalna funkcija	$\geq 80$	1 tableta jednom dnevno
Blago oštećenje	50 – 79	1 tableta jednom dnevno
Umereno oštećenje	30 – 49	1 tableta svaki 2. dan
Teško oštećenje	$< 30$	1 tableta svakog 3. dana

Terminalni stadijum bubrežne insuficijencije - pacijenti na dijalizi	< 10	Kontraindikovano
--	------	------------------

Kod pedijatrijskih pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega, doziranje se mora podesiti za svakog pacijenta posebno na osnovu vrednosti renalnog klirensa i telesne mase pacijenta. Nema posebnih podataka za decu sa oštećenjem funkcije bubrega.

#### *Oštećenje funkcije jetre*

Nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata koji imaju samo oštećenje funkcije jetre. Kod pacijenata sa oštećenjem funkcije i jetre i bubrega, potrebno je prilagoditi dozu (videti prethodno: *Oštećenje funkcije bubrega*).

#### *Pedijatrijska populacija*

##### Deca uzrasta od 6 do 12 godina:

Preporučena dnevna doza je 5 mg (1 film tableta).

Za decu uzrasta od 2 do 6 godina nije moguće podesiti doziranje film tabletama. Za ovu populaciju pacijenata preporučuje se primena pedijatrijske formulacije levocetirizina.

#### Način primene

Film tableta se uzima oralno, proguta se cela sa tečnošću, može se uzeti istovremeno sa hranom ili bez nje. Preporučuje se uzimanje ukupne dnevne doze odjednom.

#### Dužina lečenja:

Intermitentni alergijski rinitis (simptomi su prisutni kraće od 4 dana nedeljno ili kraće od 4 nedelje godišnje) treba lečiti u skladu sa tokom i istorijom bolesti; lečenje se može prekinuti kada se simptomi povuku i ponovo otpočeti kada se simptomi opet pojave. U slučaju perzistentnog alergijskog rinitisa (simptomi su prisutni duže od 4 dana nedeljno ili duže od 4 nedelje godišnje) pacijentu se može predložiti kontinuirano lečenje dokle god traje izloženost alergenima.

Dostupni su klinički podaci o primeni levocetirizina za period lečenja od najmanje 6 meseci. Za racemat cetirizin dostupni su klinički podaci o njegovoj primeni za lečenje hronične urtikarije i hroničnog alergijskog rinitisa za period od jedne godine.

### **4.3. Kontraindikacije**

Preosetljivost na aktivnu supstancu, na cetirizin, na hidroksizin, na bilo koje druge derivate piperazina ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

Teško oštećenje funkcije bubrega sa klirensom kreatinina manjim od 10 mL/min.

### **4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka**

Neophodan je oprez kod istovremenog uzimanja alkohola (videti odeljak 4.5).

Oprez je potreban kod pacijenata sa faktorima rizika za razvoj urinarne retencije (npr. lezije kičmene moždine, hiperplazija prostate) pošto levocetirizin može povećati rizik od retencije urina.

Oprez je potreban kod pacijenata koji boluju od epilepsije i kod kojih postoji rizik od pojave konvulzija, pošto levocetirizin može dovesti do pogoršanja napada.

Odgovor na alergološke testove na koži (kožne probe) može biti inhibiran antihistaminicima, pa je neophodan period bez primene leka (*wash-out period*) pre izvođenja ovih testova (do 3 dana).

Lek sadrži laktozu, monohidrat. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom ne smeju koristiti ovaj lek.

Pruritus se može javiti nakon prestanka uzimanja levocetirizina čak i ako ovi simptomi nisu bili prisutni pre početka lečenja. Simptomi mogu proći spontano. U nekim slučajevima, simptomi mogu biti intenzivni i mogu zahtevati ponovno uvođenje lečenja. Simptomi bi trebalo da se povuku kada se ponovo uvede lečenje.

#### Pedijatrijska populacija

Ne preporučuje se upotreba film-tableta kod dece mlađe od 6 godina pošto film-tabletama nije moguće podesiti dozu kod dece ovog uzrasta. Za ovu populaciju pacijenata preporučuje se primena pedijatrijske formulacije levocetirizina.

### **4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija**

Nije sprovedeno ispitivanje interakcija lekova sa levocetirizinom (uključujući ispitivanje interakcija sa induktorima CYP3A4). Ispitivanja interakcija lekova sa racematom cetirizinom pokazala su da nema klinički značajnih neželjenih interakcija sa antipirinom, azitromicinom, cimetidinom, diazepamom, eritromicinom, glipizidom, ketokonazolom i pseudoefedrinom. U studiji ponovljene primene cetirizina u kombinaciji sa teofilinom (400 mg jednom dnevno) uočeno je malo smanjenje klirensa cetirizina (za 16%), dok dispozicija teofilina nije bila promenjena usled istovremene primene sa cetirizinom.

U studiji ponovljene primene ritonavira (600 mg dva puta dnevno) u kombinaciji sa cetirizinom (10 mg dnevno), stepen izloženosti cetirizinu povećan je za 40% dok je dispozicija ritonavira malo promenjena (-11%) tokom dalje istovremene primene sa cetirizinom.

Hrana ne smanjuje stepen resorpcije levocetirizina, ali smanjuje brzinu njegove resorpcije.

Kod osetljivih pacijenata, istovremena primena cetirizina ili levocetirizina i alkohola ili drugih depresora CNS-a može dovesti do dodatnog smanjenja budnosti i umanjiti radnu sposobnost.

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

#### Trudnoća

Ne postoje podaci odnosno postoji ograničena količina podataka o upotrebi levocetirizina kod trudnica (manje od 300 ishoda trudnoće). Međutim, za cetirizin, racemat levocetirizina, velika količina podataka kod trudnica (više od 1000 ishoda trudnoće) ne ukazuje na malformacije ili fetoneonatalnu toksičnost. Studije na životinjama nisu pokazale da levocetirizin ima direktne ili indirektno štetne efekte na trudnoću, embrionalni/fetalni razvoj, porođaj ili postnatalni razvoj (videti odeljak 5.3). Ukoliko je potrebno, može se razmotriti upotreba levocetirizina za vreme trudnoće.

#### Dojenje

Dokazano je da se cetirizin, racemat levocetirizina, izlučuje u majčino mleko kod ljudi. Stoga je izlučivanje levocetirizina u majčino mleko kod ljudi verovatno. Neželjene reakcije povezane sa levocetirizinom mogu se uočiti kod odojčadi. Dakle, potreban je oprez prilikom propisivanja levocetirizina dojiljama.

#### Plodnost

Nema dostupnih klinički podataka za levocetirizin.

#### 4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

U komparativnim kliničkim ispitivanjima nije utvrđeno da levocetirizin u preporučenoj dozi kompromituje budnost, reaktivnost ili sposobnost upravljanja vozilom.

Uprkos tome, kod nekih pacijenata mogu se javiti somnolencija, zamor i astenija tokom terapije levocetirizinom. Prema tome, pacijenti koji nameravaju da voze, učestvuju u potencijalno opasnim aktivnostima ili rukuju mašinama moraju uzeti u obzir vlastitu reakciju na ovaj lek.

#### 4.8. Neželjena dejstva

##### Kliničke studije

##### *Odrasli i adolescenti stariji od 12 godina*

U kliničkim studijama sprovedenim kod žena i muškaraca starosti od 12 do 71 godine, 15,1% pacijenata u grupi na levocetirizinu od 5 mg, imalo je najmanje jednu neželjenu reakciju na lek u odnosu na 11,3% pacijenata u placebo grupi. 91,6% ovih neželjenih reakcija bilo je blagog do umerenog intenziteta.

U ovim kliničkim studijama, do prekida terapije zbog neželjenih događaja došlo je kod 1,0% pacijenata (9/935) na levocetirizinu 5 mg i 1,8% pacijenata (14/771) na placebo.

U kliničke studije sa levocetirizinom bilo je uključeno 935 pacijenata koji su uzimali lek u preporučenoj dozi od 5 mg dnevno. U ovom uzorku, sledeće neželjene reakcije prijavljene su sa frekvencom od 1% ili većom (česte:  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ) na levocetirizinu 5 mg ili placebo:

Česte neželjene reakcije	Placebo (n=771)	Levocetirizin 5 mg (n=935)
Glavobolja	25 (3,2%)	24 (2,6%)
Somnolencija	11 (1,4%)	49 (5,2%)
Suva usta	12 (1,6%)	24 (2,6%)
Zamor	9 (1,2%)	23 (2,5%)

Takođe, uočene su i neželjene reakcije poput astenije ili abdominalnog bola sa incidencom povremeno (povremeno:  $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ).

Incidenca neželjenih reakcija koje su dovodile do sedacije poput somnolencije, zamora i astenije bila je veća (8,1%) na levocetirizinu 5 mg nego na placebo (3,1%).

##### *Pedijatrijska populacija*

U dve placebo-kontrolisane kliničke studije na pedijatrijskim pacijentima uzrasta od 6 do 11 meseci i od 1 godine do manje od 6 godina, 159 ispitanika dobijalo je levocetirizin u dozi od 1,25 mg dnevno tokom 2 nedelje odnosno 1,25 mg dvaput dnevno. Sledeće neželjene reakcije prijavljene su sa frekvencom 1% ili većom na levocetirizinu ili placebo:

Klasa sistema organa	Placebo (n=83)	Levocetirizin (n=159)
<b>Gastrointestinalni poremećaji</b>		
Dijareja	0	3 (1,9%)
Povraćanje	1 (1,2%)	1 (0,6%)
Konstipacija	0	2 (1,3%)
<b>Poremećaji nervnog sistema</b>		
Somnolencija	2 (2,4%)	3 (1,9%)
<b>Psihijatrijski poremećaji</b>		
Poremećaji spavanja	0	2 (1,3%)

Dvostruko-slepe, placebo-kontrolisane studije sprovedene su kod dece uzrasta od 6 do 12 godina koja su dobijala levocetirizin (N=243) u dozi od 5 mg tokom različitih vremenskih perioda od 1 do 13

nedelja. Sledeće neželjene reakcije prijavljene su sa frekvencom 1% ili većom na levocetirizinu ili placebo:

<b>Neželjena reakcija</b>	<b>Placebo (n=240)</b>	<b>Levocetirizin (n=243)</b>
Glavobolja	5 (2,1%)	2 (0,8%)
Somnolencija	1 (0,4%)	7 (2,9%)

#### Iskustvo iz postmarketinškog perioda

Neželjene reakcije iz postmarketinškog perioda navedene su prema klasi sistema organa i frekvenci. Frekvencija je definisana na sledeći način: veoma često ( $\geq 1/10$ ); često ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); povremeno ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); retko ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ); veoma retko ( $< 1/10000$ ); nepoznata učestalost (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Poremećaji imunskog sistema:

Nepoznata učestalost: reakcije preosetljivosti uključujući anafilaksu

Poremećaji metabolizma i ishrane:

Nepoznata učestalost: povećan apetit

Psihijatrijski poremećaji:

Nepoznata učestalost: agresivnost, agitacija, halucinacije, depresija, insomnija, suicidalne ideje, noćne more

Poremećaji nervnog sistema:

Nepoznata učestalost: konvulzije, parestezije, vrtoglavica, sinkopa, tremor, disgeuzija

Poremećaji uha i labirinta:

Nepoznata učestalost: vertigo

Poremećaji oka:

Nepoznata učestalost: poremećaji vida, zamagljen vid, okulogiracija

Kardiološki poremećaji:

Nepoznata učestalost: palpitacije, tahikardija

Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji:

Nepoznata učestalost: dispnea

Gastrointestinalni poremećaji:

Nepoznata učestalost: nauzeja, povraćanje, dijareja

Hepatobilijarni poremećaji:

Nepoznata učestalost: hepatitis

Poremećaji bubrega i urinarnog sistema:

Nepoznata učestalost: dizurija, retencija urina

Poremećaji kože i potkožnog tkiva:

Nepoznata učestalost: angioneurotski edem, fiksne erupcije na koži izazvane lekom, pruritus, osip, urtikarija

Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva:

Nepoznata učestalost: mijalgija, artralgiya

Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene:  
Nepoznata učestalost: edem

Ispitivanja:

Nepoznata učestalost: povećanje telesne mase, povišene vrednosti funkcionalnih testova jetre

#### Opis odabranih neželjenih reakcija

Nakon prekida terapije levocetirizinom prijavljena je pojava pruritusa.

#### Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije  
Nacionalni centar za farmakovigilancu  
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd  
Republika Srbija  
fax: +381 (0)11 39 51 131  
website: [www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs)  
e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

### **4.9. Predoziranje**

#### Simptomi

Simptomi predoziranja uključuju somnolenciju kod odraslih. Kod dece se prvobitno može javiti agitacija i nemir, a zatim pospanost.

#### Postupak kod predoziranja

Nije poznat specifični antidot za levocetirizin.

U slučaju predoziranja preporučuje se simptomatska terapija i primena opštih mera kod predoziranja. Lavaža želuca može se razmotriti ubrzo nakon uzimanja leka. Levocetirizin nije moguće efikasno ukloniti hemodijalizom.

## **5. FARMAKOLOŠKI PODACI**

### **5.1. Farmakodinamski podaci**

**Farmakoterapijska grupa:** Antihistaminici za sistemsku primenu; Derivat piperazina

**ATC kod:** R06AE09

#### Mehanizam delovanja

Levocetirizin, R enantiomer-cetirizina, je potentan i selektivan antagonista perifernih H<sub>1</sub>-receptora.

Studije u kojima je ispitivano vezivanje levocetirizina za receptore pokazale su da levocetirizin ima visok afinitet za humane H<sub>1</sub>-receptore (K<sub>i</sub> = 3,2 nanomola /L). Levocetirizin ima 2 puta veći afinitet za H<sub>1</sub>-receptore od cetirizina (K<sub>i</sub> = 6,3 nanomola /L). Levocetirizin disosuje sa H<sub>1</sub>-receptora sa poluvremenom od 115 ± 38 min.

Posle primene pojedinačne doze, zasićenost receptora levocetirizinom iznosi 90% nakon 4 sata i 57% nakon 24 sata.

Farmakodinamske studije na zdravim dobrovoljcima pokazale su da polovina doze levocetirizina ima aktivnost sličnu cetirizinu i na koži i u nosu.

#### Farmakodinamski efekti

Farmakodinamska aktivnost levocetirizina ispitivana je u randomizovanim, kontrolisanim studijama:

U studiji u kojoj je izvršeno poređenje efekata levocetirizina 5 mg, desloratadina 5 mg i placebo na histaminom indukovano crvenilo i osip, lečenje levocetirizinom dovelo je do značajnog smanjenja crvenila i osipa ( $p < 0,001$ ) u poređenju sa placebom i desloratadinom. Ovaj efekat bio je najizraženiji u prvih 12 sati od primene levocetirizina, a trajao je 24 sata.

Početak delovanja levocetirizina 5 mg u kontroli simptoma indukovanih polenom uočen je 1 sat nakon primene leka u placebo kontrolisanim ispitivanjima sprovedenim u komori sa kontrolisanom koncentracijom inhalacionih alergena (*allergen challenge chamber*).

Ispitivanja *in vitro* (Boyden komore i tehnike ćelijskih slojeva) pokazuju da levocetirizin inhibira eotaksinom indukovanu transendotelijalnu migraciju eozinofila kroz dermalne i plućne ćelije. U farmakodinamskoj eksperimentalnoj *in vivo* studiji levocetirizina vs placebo (*skin chamber technique*) kod 14 odraslih ispitanika, pokazano je da su tri glavna inhibitorna efekta levocetirizina 5 mg, u prvih šest sati reakcije na polen: inhibicija oslobađanja VCAM-1, modulacija vaskularne permeabilnosti i smanjenje migracije eozinofila.

#### Klinička efikasnost i bezbednost

Efikasnost i bezbednost levocetirizina pokazana je u nekoliko dvostruko-slepih, placebo-kontrolisanih kliničkih studija sprovedenih na odraslim pacijentima sa sezonskim alergijskim rinitisom i perenijalnim ili perzistentnim alergijskim rinitisom. Pokazano je da levocetirizin značajno poboljšava simptome alergijskog rinitisa, uključujući i nazalnu opstrukciju u pojedinim studijama.

U šestomesečnoj kliničkoj studiji sprovedenoj kod 551 odraslih pacijenata (276 lečeno je levocetirizinom) sa perzistentnim alergijskim rinitisom (simptomi prisutni 4 dana nedeljno tokom najmanje 4 nedelje) i preosetljivošću na grinje iz kućne prašine i polen trava, pokazano je da je levocetirizin 5 mg bio klinički i statistički značajno potentniji od placebo u poboljšanju ukupnog skora svih simptoma alergijskog rinitisa tokom cele studije, i to bez pojave tahifilaksije. Tokom cele studije, levocetirizin je dovodio do značajnog poboljšanja kvaliteta života pacijenata.

U placebo kontrolisanoj kliničkoj studiji u koju je bilo uključeno 166 pacijenata sa hroničnom idiopatskom urtikarijom, 85 pacijenata uzimalo je placebo a 81 pacijent levocetirizin 5 mg jednom dnevno tokom 6 nedelja. Terapija levocetirizinom dovela je do značajnog smanjenja težine pruritusa u prvoj nedelji lečenja i tokom cele terapije, u poređenju sa placebom. Levocetirizin je takođe doveo i do znatnog poboljšanja kvaliteta života u poređenju sa placebom, procenjeno na osnovu upitnika "*Dermatology Life Quality Index*".

Hronična idiopatska urtikarija korišćena je kao model za ispitivanje različitih vrsta urtikarija. Pošto je oslobađanje histamina uzrok pojave urtikarija uopšte, očekuje se da levocetirizin bude efikasan kao simptomatska terapija i ostalih vrsta urtikarija pored hronične idiopatske urtikarije.

EKG ispitivanja su pokazala da levocetirizin ne ispoljava značajnije efekte na QT-interval.

#### Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost levocetirizin tableta je ispitivana kod pedijatrijskih pacijenata uzrasta od 6 do 12 godina sa sezonskim odnosno perenijalnim alergijskim rinitisom u dvema placebo-kontrolisanim kliničkim studijama. U obe studije, levocetirizin je doveo do značajnog poboljšanja simptoma i kvaliteta života pacijenata.

Kod dece mlađe od 6 godina bezbednost je ustanovljena u nekoliko kratkotrajnih ili dugotrajnih kliničkih studija:

- U jednoj kliničkoj studiji 29 dece od 2 do 6 godina sa alergijskim rinitisom lečeno je levocetirizinom 1,25 mg 2 puta dnevno tokom 4 nedelje.
- U jednoj kliničkoj studiji 114 dece od 1 do 5 godina sa alergijskim rinitisom ili hroničnom idiopatskom urtikarijom lečeno je levocetirizinom 1,25 mg 2 puta dnevno tokom 2 nedelje.
- U jednoj kliničkoj studiji 45 dece od 6 do 11 meseci sa alergijskim rinitisom ili hroničnom idiopatskom urtikarijom lečeno je levocetirizinom 1,25 mg jednom dnevno tokom 2 nedelje.
- U jednoj dugotrajnoj kliničkoj studiji (18 meseci) 255 dece atopijske konstitucije, uzrasta od 12 do 24 meseca, lečeno je levocetirizinom.

Bezbednosni profil bio je sličan onom koji je utvrđen u kratkotrajnim studijama sprovedenim na deci uzrasta od 1 do 5 godina.

## **5.2. Farmakokinetički podaci**

Farmakokinetika levocetirizina je linearna, dozno i vremenski nezavisna i ispoljava malu inter-individualnu varijabilnost. Nema razlika u farmakokinetičkom profilu enantiomera i cetirizina. Ne dolazi do hiralne inverzije tokom procesa resorpcije i eliminacije.

### Resorpcija

Levocetirizin se brzo i u velikom stepenu resorbuje posle oralne primene. Kod odraslih se maksimalne koncentracije u plazmi postižu 0,9 sati nakon primene. Ravnotežno stanje uspostavlja se nakon dva dana. Maksimalne koncentracije u plazmi iznose 270 nanograma /mL nakon pojedinačne i 308 nanograma /mL nakon ponovljene primene doze od 5 mg. Step en resorpcije ne zavisi od doze i ne menja se u prisustvu hrane, ali u prisustvu hrane kasnije se postižu i smanjene su maksimalne koncentracije leka u plazmi.

### Distribucija

Nisu dostupni podaci o tkivnoj raspodeli kod ljudi, niti o prolasku levocetirizina kroz hematoencefalnu barijeru. Kod pacova i pasa, najveće tkivne koncentracije nađene su u jetri i bubrezima, a najmanje u centralnom nervnom sistemu.

Kod ljudi, levocetirizin se vezuje za proteine plazme 90%. Distribucija levocetirizina je ograničena, s obzirom da volumen distribucije iznosi 0,4 L/kg.

### Metabolizam

Step en u kome se levocetirizin metaboliše kod ljudi iznosi 14% od unete doze, tako da se očekuje da razlike koje se mogu javiti usled genetskog polimorfizma ili istovremenog unosa enzimskih inhibitora budu zanemarljive. Metabolički putevi uključuju aromatičnu oksidaciju, N- i O-dealkilaciju i konjugaciju sa taurinskom kiselinom. Dealkilacija se odvija prvenstveno posredstvom izoenzima CYP3A4, dok su u aromatičnu oksidaciju uključeni višestruki i/ili neidentifikovani CYP izoenzimi. Levocetirizin ne utiče na aktivnost CYP-izoenzima 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 i 3A4 u koncentracijama znatno većim od maksimalnih koncentracija koje se postižu u plazmi pri primeni oralne doze od 5 mg.

Zato što se metaboliše u malom stepenu i ne poseduje metabolički inhibitor ni potencijal, interakcije levocetirizina sa drugim supstancama malo su verovatne.

### Eliminacija

Poluvreme eliminacije iz plazme kod odraslih iznosi  $7,9 \pm 1,9$  sati. Poluvreme eliminacije je kraće kod male dece. Srednja vrednost ukupnog klirensa kod odraslih iznosi 0,63 mL/min/kg. Glavni put izlučivanja levocetirizina i njegovih metabolita je urin kojim se eliminiše prosečno 85,4% unete doze. Putem fecesa eliminiše se samo 12,9% unete doze. Levocetirizin se izlučuje i glomerularnom filtracijom i aktivnom tubularnom sekrecijom.



### Posebne populacije

#### *Oštećenje funkcije bubrega*

Klirens levocetirizina je u korelaciji sa klirensom kreatinina. Zbog toga se kod pacijenta sa umerenim i teškim oštećenjem funkcije bubrega preporučuje podešavanje intervala doziranja levocetirizina, na osnovu klirensa kreatinina. Kod pacijenata sa anurijom u terminalnom stadijumu bubrežne insuficijencije ukupni klirens smanjen je za približno 80% u poređenju sa zdravim osobama. Količina levocetirizina uklonjena tokom uobičajene četvoročasovne procedure hemodijalize bila je <10%.

#### *Pedijatrijska populacija*

Podaci iz pedijatrijske farmakokinetičke studije kod 14 dece uzrasta od 6 do 11 godina i telesne mase od 20 do 40 kg, dobijeni pri primeni jedne oralne doze od 5 mg levocetirizina, pokazuju da su vrednosti  $C_{max}$  i PIK kod dece oko 2 puta veće od onih kod zdravih odraslih osoba (studija ukrštenog dizajna). Prosečna  $C_{max}$ , postignuta u proseku za 1,2 sata, iznosila je 450 nanograma/mL, ukupan klirens normalizovan u odnosu na telesnu masu bio je oko 30% veći a poluvreme eliminacije za 24% kraće kod pedijatrijskih pacijenata u odnosu na odrasle. Farmakokinetičke studije nisu sprovedene kod dece mlađe od 6 godina. Retrospektivna populaciona farmakokinetička analiza sprovedena je na 323 ispitanika (181 dete od 1 do 5 godina, 18 dece od 6 do 11 godina i 124 odrasle osobe od 18 do 55 godina) koji su primili jednu ili više doza levocetirizina u opsegu od 1,25 mg do 30 mg. Podaci dobijeni ovom analizom pokazali su da se primenom doze od 1,25 mg jednom dnevno kod dece uzrasta od 6 meseci do 5 godina dobijaju iste koncentracije u plazmi kao kod odraslih primenom doze od 5 mg jednom dnevno.

#### *Stariji*

Dostupno je malo farmakokinetičkih podataka za starije osobe. Nakon ponovljene primene (6 dana) oralne doze od 30 mg levocetirizina jednom dnevno kod 9 starijih pacijenata (65-74 godine) ukupan klirens bio je oko 33% manji u odnosu na mlađe odrasle osobe. Pokazano je da dispozicija racemata cetirizina zavisi mnogo više od renalne funkcije nego od starosne dobi. Ovaj podatak se može primeniti i na levocetirizin pošto se i jedan i drugi dominantno eliminišu urinom. Zbog toga kod pacijenata starije životne dobi dozu levocetirizina treba podesiti prema stanju renalne funkcije.

#### *Pol*

Farmakokinetički podaci dobijeni kod 77 pacijenata (40 muškaraca i 37 žena) upoređivani su radi procene efekta pola na farmakokinetiku levocetirizina. Poluvreme eliminacije bilo je malo kraće kod žena ( $7,08 \pm 1,72$  sata) u odnosu na muškarce ( $8,62 \pm 1,84$  sata), međutim oralni klirens prilagođen prema telesnoj masi bio je sličan kod žena ( $0,67 \pm 0,16$  mL/min/kg) i muškaraca ( $0,59 \pm 0,12$  mL/min/kg). Iste dnevne doze i intervali doziranja primenjuju se i kod muškaraca i kod žena sa normalnom funkcijom bubrega.

#### *Rasa*

Uticaj rasne pripadnosti na farmakokinetiku levocetirizina nije ispitivan. Pošto se levocetirizin primarno eliminiše urinom a nema značajnih razlika u klirensu kreatinina između rasa, ne očekuju se ni razlike u farmakokinetici levocetirizina između različitih rasa. Nisu uočene ni razlike u farmakokinetici racemata cetirizina između različitih rasa.

#### *Oštećenje funkcije jetre*

Nije ispitivana farmakokinetika levocetirizina kod pacijenata sa oštećenjem jetre. Kod pacijenata sa hroničnim bolestima jetre (hepatocelularna, holestatska i bilijarna ciroza) kojima je data jedna doza od 10 mg ili 20 mg racemata cetirizina došlo je do povećanja poluvremena eliminacije za 50% i smanjenja klirensa za 40% u poređenju sa zdravim ispitanicima.

### Farmakokinetički/farmakodinamski odnos

Dejstvo na histaminom indukovane kožne reakcije nije u vremenskoj korelaciji sa plazma koncentracijama.

### **5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka**

Podaci iz pretkliničkih ispitivanja: konvencionalnih ispitivanja farmakološke bezbednosti leka, toksičnosti pri ponovljenom doziranju, genotoksičnosti, karcinogenog potencijala i reproduktivne toksičnosti ne ukazuju na postojanje posebnih opasnosti za ljude.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Lista pomoćnih supstanci**

#### Jezgro

Celuloza, mikrokristalna  
Laktoza, monohidrat  
Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni  
Magnezijum-stearat

#### Omotač

*Opadry Y-I-7000*:  
Hipromeloza (E464)  
Titan-dioksid (E171)  
Makrogol 400

### **6.2. Inkompatibilnost**

Nije primenljivo.

### **6.3. Rok upotrebe**

4 godine.

### **6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju**

Lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

### **6.5. Priroda i sadržaj pakovanja**

#### *Pakovanje 10 x 5 mg*

Unutrašnje pakovanje je OPA/Al/PVC/Al blister.  
Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 1 blister sa po 10 film tableta i Uputstvo za lek.

#### *Pakovanje 30 x 5 mg*

Unutrašnje pakovanje je OPA/Al/PVC/Al blister.  
Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 3 blistera sa po 10 film tableta i Uputstvo za lek.

### **6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)**

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

## **7. NOSILAC DOZVOLE**

MEDIS PHARMA D.O.O. BEOGRAD, Milutina Milankovića 11b, Beograd - Novi Beograd

## **8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

Broj poslednje obnove dozvole:

Xyzal, film tablete, 10 x (5mg): 515-01-00703-18-002

Xyzal, film tablete, 30 x (5mg): 515-01-00701-18-002

## **9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

Datum prve dozvole: 06.05.2008.

Datum poslednje obnove dozvole: 28.02.2019.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Februar, 2019.