

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Cezera[®], 5 mg, film tablete

INN: levocetirizin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna film tableta sadrži 5 mg levocetirizin-dihidroklorida, što odgovara 4,21 mg levocetirizina.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom:

- laktoza: 88,63 mg

Za listu svih pomoćnih supstanci videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Bele, okrugle, bikonveksne film tablete sa kosim ivicama.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Simptomatska terapija alergijskog rinitisa (uključujući perzistentni alergijski rinitis) i urtikarije kod odraslih i dece uzrasta 6 godina i više..

4.2. Doziranje i način primene

Odrasli i adolescenti stariji od 12 godina:

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

Starije osobe:

Prilagođavanje doze se preporučuje kod starijih pacijenata sa umerenim do teškim oštećenjem funkcije bubrega (videti u nastavku deo: "Oštećenje funkcije bubrega").

Oštećenje funkcije bubrega:

Interval doziranja mora biti individualno prilagođen prema funkciji bubrega. Dozu treba prilagoditi u skladu sa datom tabelom. Da bi podaci iz ove tabele mogli da se primene, potrebno je odrediti klirens kreatinina (Cl_{cr}) u mL/min kod svakog pacijenta. Cl_{cr} (mL/min) može se izračunati na osnovu vrednosti serumskog kreatinina (mg/dL), uz pomoć sledeće formule:

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

Prilagođavanje doze kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega:

Grupa	Klirens kreatinina (mL/min)	Doza i učestalost doziranja
Normalna funkcija	≥ 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	Kontraindikovana primena

Kod pedijatrijskih pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega, doziranje se mora prilagoditi svakom pacijentu posebno na osnovu renalnog klirensa i telesne mase pacijenta. Nema posebnih podataka koji se odnose na 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 jetre i bubrega, potrebno je prilagoditi dozu (videti prethodno deo: "Oštećenje funkcije bubrega").

Pedijatrijska populacija

Deca uzrasta od 6 do 12 godina:

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

Deca od 2 do 6 godina:

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

Deca od 6 meseci do 2 godine

Efikasnost i bezbednost primene levocetirizina nije ustanovljena. Iako postoje klinički podaci za decu uzrasta od 6 meseci (videti odeljke 4.8, 5.1 i 5.2), ovi podaci nisu dovoljni da podrže primenu levocetirizina kod odojčadi i dece uzrasta ispod 2 godine.

Deca mlađa od 6 meseci:

Efikasnost i bezbednost primene levocetirizina nije ustanovljena. Nema dostupnih podataka.

Način primene

Film tableta se uzima oralno, proguta se cela uz tečnost i može se uzeti nezavisno od obroka. Preporučuje se uzimanje ukupne dnevne doze odjednom.

Trajanje lečenja:

Intermitentni alergijski rinitis (simptomi su prisutni manje od 4 dana nedeljno ili u periodu kraćem od 4 nedelje godišnje) leči se 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 više od 4 dana nedeljno i u periodu dužem od 4 nedelje godišnje) pacijentu se može predložiti kontinuirano lečenje dokle god traje izloženost alergenima. Postoji kliničko iskustvo u primeni levocetirizina za period od 6 meseci. Za cetirizin (racemat) dostupni su podaci o njegovoj primeni za lečenje hronične urtikarije i hroničnog alergijskog rinitisa za period do godinu dana.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu (levocetirizin-dihidrochlorid), cetirizin, hidroksizin, druge derivate piperazina ili bilo koju pomoćnu supstancu koja je navedena u odeljku 6.1

Pacijenti sa teškim oštećenjem funkcije bubrega i klirensom kreatinina manjim od 10 mL/min.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Potreban je oprez ukoliko se u isto vreme sa cetirizinom uzima alkohol (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).

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 terapija.

Pedijatrijska populacija

Ne preporučuje se upotreba film tableta kod dece mlađe od 6 godina, jer primenom ovog farmaceutskog oblika nije moguće prilagođavanje doze. Za ovu populaciju pacijenata preporučuje se primena pedijatrijske formulacije levocetirizina.

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

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%), pri čemu dispozicija teofilina nije bila promenjena pri istovremenoj primeni sa cetirizinom.

U studiji ponovljene primene ritonavira (600 mg dva puta dnevno) 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 ostalih depresora CNS-a, može prouzrokovati dodatno smanjenje pažnje i smetnje u obavljanju određenih aktivnosti.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ne postoje podaci odnosno postoji ograničen broj 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 indirektne štetne uticaje 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 primene leka Cezera. Prema tome pacijenti koji nameravaju da voze ili rukuju potencijalno opasnim 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 na ženama i muškaracima starosti od 12 do 71 god, 15,1% pacijenata koji su bili 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 levocetirizin u preporučenoj dozi od 5 mg dnevno. U ovom uzorku, sledeće neželjene reakcije prijavljene su sa frekvencom od 1% ili većom (česte: $\geq 1/100$ do $< 1/10$) 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 abdominalnih bolova 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 do 6 god, 159 ispitanika uzimalo je levocetirizin u dozi od 1,25 mg dnevno tokom 2 nedelje ili 1,25 mg dvaput dnevno, redom. Sledeće neželjene reakcije javljale su se sa frekvencom 1% i većom na levocetirizinu i placebo:

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

Dvostruko-slepe, placebo-kontrolisane studije sprovedene su na deci uzrasta od 6 do 12 god. koja su dobijala levocetirizin (N=243) u dozi od 5 mg tokom različitih vremenskih perioda od 1 do 13 nedelja. Sledeće neželjene reakcije javljale su se sa frekvencom 1% i većom na levocetirizinu i placebo:

Neželjena reakcija	Placebo (n=240)	Levocetirizin (n=243)
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 ($< 1/10000$); nepoznate učestalosti (ne može biti procenjena 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 ideacije, noćne more

Poremećaji nervnog sistema:

Nepoznata učestalost: konvulzije, parestezija, 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

Gastro-intestinalni poremećaji:

Nepoznata učestalost: nauzeja, povraćanje, dijareja

Hepatobilijarni poremećaji:

Nepoznata učestalost: hepatitis

Renalni i urinarni poremećaji:

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

e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

a) Simptomi

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

b) 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 sprovesti u kratkom periodu nakon unosa tableta. Levocetirizin nije moguće efikasno ukloniti hemodijalizom.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: antihistaminik za sistemsku primenu, derivat piperazina

ATC šifra: R06AE09

Mehanizam dejstva

Levocetirizin, R enantiomer cetirizina, je potentan i selektivan antagonist perifernih H₁-receptora.

Studije u kojima je ispitivano vezivanje levocetirizina za receptore pokazale su da levocetirizin ima visok afinitet za humane H₁-receptore (K_i = 3,2 nanomola/L). Levocetirizin ima 2 puta veći afinitet za H₁-receptore od cetirizina (K_i = 6,3 nanomola/L). Levocetirizin disosuje sa H₁-receptora sa poluvremenom eliminacije 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 u polovini doze, levocetirizin ima uporedivu aktivnost sa cetirizinom i na koži i u nosu.

Farmakodinamsko dejstvo

Farmakodinamska aktivnost levocetirizina ispitivana je u randomizovanim, kontrolisanim studijama:

U studiji u kojoj je poređen efekat 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 placebo i desloratadinom. Ovaj efekat bio je najizraženiji u prvih 12 h od primene levocetirizina, a trajao je 24 h.

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

Ispitivanja *in vitro* (Boyden komore i tehnike sa slojevima ćelija) pokazuju da levocetirizin inhibira eotaksinom indukovanu transendotelijalnu migraciju eozinofila kroz dermalne i ćelije pluća. U farmakodinamskoj eksperimentalnoj *in vivo* studiji (*skin chamber technique*) levocetirizina u odnosu na placebo kod 14 odraslih ispitanika, pokazano je da su tri glavna inhibitorna efekta levocetirizina 5 mg, u prvih šest sati reakcije na polen: inhibicija oslobađanja vaskularnog ćelijskog adhezionog molekula-1 (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 kod odraslih pacijenata sa sezonskim alergijskim rinitisom, 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 na 551 odraslom pacijentu (276 lečeno je levocetirizinom) sa perzistentnim alergijskim rinitisom (simptomi prisutni 4 dana nedeljno tokom najmanje 4 uzastopne 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 placeba u poboljšanju ukupnog skora svih simptoma alergijskog rinitisa tokom cele studije i to bez pojave tahifilaksije. Tokom cele studije, levocetirizin je značajno poboljšavao kvalitet 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 placebo. Levocetirizin je takođe doveo i do znatnog poboljšanja kvaliteta života u poređenju sa placebo, procenjeno na osnovu upitnika "*Dermatology Life Quality Index*".

Hronična idiopatska urtikarija korišćena je kao model za ispitivanje delovanja leka kod različitih vrsta urtikarija. Pošto je oslobađanje histamina uzrok pojave urtikarije, očekuje se da levocetirizin biti efikasan kao simptomatska terapija i kod ostalih vrsta urtikarija, a ne samo kod hronične idiopatske urtikarije.

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

Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost levocetirizin tableta ispitivana je na pedijatrijskim pacijentima uzrasta od 6 do 12 godina sa sezonskim i perenijalnim alergijskim rinitisom u dve placebo-kontrolisane kliničke studijama. U obe studije, levocetirizin je doveo do značajnog poboljšanja simptoma i kvaliteta života pacijenata.

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

- u jednoj kliničkoj studiji 29 dece uzrasta od 2 do 6 godina sa alergijskim rinitisom lečeno je levocetirizinom 1,25 mg 2 x dnevno tokom 4 nedelje;
- u jednoj kliničkoj studiji 114 dece uzrasta 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 uzrasta 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 kod dece uzrasta od 1 do 5 godina.

5.2. Farmakokinetički podaci

Farmakokinetika levocetirizina je linearna, dozno i vremenski nezavisna i ispoljava malu interindividualnu 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. Maksimalne koncentracije u plazmi postižu se 0,9 sati nakon primene leka. 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 jednom dnevno. Step en resorpcije ne zavisi od doze i ne menja se u prisustvu hrane, ali su u prisustvu hrane smanjene maksimalne koncentracije leka u plazmi i kasnije se postižu.

Distribucija:

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

Kod ljudi step en vezivanja levocetirizina za proteine plazme iznosi 90%. Distribucija levocetirizina je ograničena, s obzirom na to da volumen distribucije iznosi 0,4 L/kg.

Biotransformacija:

Step en u kome se levocetirizin metaboliše kod ljudi iznosi manje od 14% unete doze, tako da se očekuje da razlike, koje mogu nastati usled genetskog polimorfizma ili istovremenog unosa enzimskih inhibitora, budu zanemarljive. Metabolički putevi uključuju aromatičnu oksidaciju, N- i O-dealkilaciju i konjugaciju sa taurinom. Dealkilacija se odvija primarno 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 prilikom primene oralne doze od 5 mg.

Zato što se metaboliše u malom step enu 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. Kod male dece poluvreme eliminacije je kraće. Srednja vrednost prividnog ukupnog klirensa iznosi 0,63 mL/min/kg. Glavni put izlučivanja levocetirizina i njegovih metabolita je urinom, 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

Prividan 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% naspram osoba sa normalnom funkcijom bubrega. 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 god i telesne mase od 20 do 40 kg, dobijeni prilikom primene pojedinačne oralne doze od 5 mg levocetirizina, pokazuju da su vrednosti C_{max} i PIK (površina ispod krive) kod dece oko 2 puta veće od onih kod zdravih odraslih osobau studiji ukrštenog

dizajna (eng. *cross-study comparasion*). Srednja vrednost 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 24% kraće kod pedijatrijskih pacijenata u odnosu na odrasle. Posebne farmakokinetičke studije nisu sprovedene kod dece mlađe od 6 godina. Retrospektivna populaciona farmakokinetička analiza sprovedena je na 323 ispitanika (181 dete uzrasta od 1 do 5 god, 18 dece uzrasta 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 upućuju na to da se primenom doze od 1,25 mg jednom dnevno kod dece uzrasta od 6 meseci do 5 godina dobijaju slične koncentracije u plazmi kao kod odraslih primenom doze od 5 mg jednom dnevno.

Stariji pacijenti

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

Pol

Farmakokinetički podaci dobijeni na 77 pacijenata (40 muškaraca i 37 žena) upoređivani su radi procene uticaja pola na farmakokinetiku levocetirizina. Poluvreme eliminacije bilo je malo kraće kod žena ($7,08 \pm 1,72$ h) u odnosu na muškarce ($8,62 \pm 1,84$ h), međutim oralni klirens podešen prema telesnoj masi bio je uporediv između 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 pripadnika 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 (hepatocelularnim, holestatskim i bilijarnom cirozom) kojima je data pojedinačna 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

Pretklinički podaci dobijeni na osnovu konvencionalnih studija farmakološke bezbednosti leka, toksičnosti ponovljenih doza, reproduktivne toksičnosti, genotoksičnosti i karcinogenog potencijala ne ukazuju na posebne rizike prilikom primene leka kod ljudi.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Pomoćne supstance u jezgru tablete:

laktoza, monohidrat

celuloza, mikrokristalna (E460)

silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni
magnezijum-stearat (E572)

Pomoćne supstance u omotaču tablete:

Opadry White 33G28707:

- laktoza, monohidrat
- hipromeloza 6cP
- titan-dioksid (E171)
- makrogol 3000
- triacetin (E1518)

6.2. Inkompatibilnost

Inkompatibilnost nije poznata.

6.3. Rok upotrebe

3 godine

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Ovaj lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje: OPA/Al/PVC-Aluminijumski blister ili PVC/PVDC-Aluminijumski blister sa 10 film tableta.

Spoljašnje pakovanje: složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi jedan blister sa 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)

Neupotrebljeni lek se uništava u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

KRKA-FARMA D.O.O. BEOGRAD, Jurija Gagarina 26/V/II, Beograd

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

Broj poslednje obnove dozvole: 515-01-04824-19-001

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

Datum prve dozvole: 11.01.2010.

Datum poslednje obnove dozvole: 10.08.2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Avgust, 2020.