

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Levosetil, 5 mg, film tableta

INN: levocetirizin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna film tableta sadrži 5 mg levocetirizin-dihidroklorida.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom:

Jedna film tableta sadrži 23,8 mg laktoze, monohidrat.

Za listu svih pomoćnih supstanci videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Bele do skoro bele boje, bikonveksne, film tablete ovalnog oblika.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Levosetil, film tablete, indikovano je kod odraslih i dece uzrasta 6 i više godina za simptomatsku terapiju:

- alergijskog rinitisa (uključujući perzistentni alergijski rinitis);
- urtikarije.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Odrasli i adolescenti uzrasta 12 i više godina

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

Stariji pacijenti

Prilagođavanje doziranja preporučuje se 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 u odnosu na bubrežnu funkciju (procenjena brzina glomerularne filtracije, engl. *estimated Glomerular Filtration Rate* – eGFR). Dozu je potrebno prilagoditi u skladu sa podacima navedenim u tabeli u nastavku.

Prilagođavanje doziranja kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega:

Grupa	eGRF (mL/min)	Doza i učestalost doziranja
Normalna funkcija bubrega	≥ 90	1 tableta jednom dnevno
Blago oštećenje funkcije bubrega	$60 - < 90$	1 tableta jednom dnevno
Umereno oštećenje funkcije bubrega	$30 - < 60$	1 tableta svaki 2. dan
Teško oštećenje funkcije bubrega	$15 - < 30$, ne zahteva se primena hemodijalize	1 tableta svakog 3. dana
Terminalni stadijum bubrežne insuficijencije – (engl. <i>End stage renal disease</i> , ESRD)	< 15 , potrebna primena hemodijalize	Kontraindikovana primena

Kod pedijatrijskih pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega, doziranje se mora prilagoditi za svakog pacijenta posebno uzimajući u obzir vrednosti renalnog klirensa i telesnu masu 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 jetre i bubrega potrebno je prilagoditi doziranje (videti prethodni deo *Oštećenje funkcije bubrega*).

Pedijatrijska populacija:

Deca uzrasta od 6 do 12 godina

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

Deca uzrasta od 2 do 6 godina

Nije moguće podesiti doziranje film tabletama i preporučuje se primena farmaceutskih oblika prikladnijih za ovu populaciju.

Deca uzrasta od 6 meseci do 2 godine

Efikasnost i bezbednost primene levocetirizina nije ustanovljena. Iako postoje klinički podaci za primenu kod dece 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 primenjuje oralno, proguta se cela uz tečnost i može se uzeti nezavisno od obroka. Preporučuje se primena ukupne dnevne doze odjednom.

Dužina terapije

Kod intermitentnog alergijskog rinitisa (simptomi su prisutni manje od 4 dana nedeljno ili manje od 4 nedelje godišnje) terapiju je potrebno odrediti u skladu sa tokom i istorijom bolesti, pri čemu se terapija može prekinuti kada se simptomi povuku i započeti ponovo ukoliko se simptomi opet pojave. U slučaju perzistentnog alergijskog rinitisa (simptomi su prisutni više od 4 dana nedeljno i više od 4 nedelje godišnje) pacijentu se može preporučiti kontinuirana terapija u periodu dok je izložen alergenu.

Postoji kliničko iskustvo o primeni levocetirizina za period od najmanje 6 meseci. U terapiji hronične urtikarije i hroničnog alergijskog rinitisa dostupni su klinički podaci o primeni cetirizina (racemat) u periodu od jedne godine.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu, cetirizin, hidroksizin, na ostale derivate piperazina ili bilo koju pomoćnu supstancu koja je navedena u odeljku 6.1.

Pacijenti u terminalnom stadijumu bubrežne bolesti sa procenjenom brzinom glomerularne filtracije ispod 15 mL/min (kod kojih je potrebna terapija hemodijalizom).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Neophodan je oprez kod istovremene primene alkohola (videti odeljak 4.5).

Oprez je potreban kod pacijenata sa faktorima rizika za razvoj urinarne retencije (npr. lezije kičmene moždine, hiperplazija prostate) s obzirom na to da 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 oboljenjima intolerancije galaktoze, nedostatkom laktaze ili glukoznogalaktoznom 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 primena film tableta kod dece mlađe od 6 godina, jer primenom ovog farmaceutskog oblika nije moguće podesiti dozu kod dece ovog uzrasta. Za ovu populaciju pacijenata preporučuje se upotreba prikladnijih farmaceutskih oblika 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 feto/neonatalnu toksičnost. Studije na životinjama nisu pokazale da levocetirizin ima direktne ili indirektne 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. Zbog toga 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 kliničkih 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 smanjuje budnost, reaktivnost ili sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

Uprkos tome, kod nekih pacijenata mogu se javiti somnolencija, umor 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 u dozi od 5 mg, imalo je najmanje jednu neželjenu reakciju na lek u odnosu na 11,3% pacijenata u placebo grupi. Od toga, 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 u dozi od 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 učestalošću od 1% ili većom (česte: $\geq 1/100$ do $< 1/10$) na levocetirizinu u dozi od 5mg 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%)
Suvoća usta	12 (1,6%)	24 (2,6%)
Umor	9 (1,2%)	23 (2,5%)

Takođe, zapažene su i povremene neželjene reakcije (povremeno: $\geq 1/1000$ do $< 1/100$), kao što su astenija ili abdominalna bol.

Incidenca neželjenih reakcija koje su dovodile do sedacije, kao što su somnolencija, umor i astenija bila je veća (8,1%) kod pacijenata koji su primali levocetirizin u dozi od 5 mg u odnosu na placebo grupu (3,1%).

Pedijatrijska populacija

U dve placebo-kontrolisane kliničke studije kod pedijatrijskih pacijenata 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 dva puta dnevno. Sledeće neželjene reakcije prijavljene su sa učestalošću 1% ili većom na levocetirizinu ili placebo:

Klasa sistema organa	Placebo (n=83)	Levocetirizin (n=159)
Gastrointestinalni poremećaji		
Dijareja	0	3 (1,9%)
Povraćanje	1 (1,2%)	1 (0,6%)
Konstipacija	0	2 (1,3%)
Poremećaji nervnog sistema		
Somnolencija	2 (2,4%)	3 (1,9%)
Psihijatrijski poremećaji		
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 učestalošću 1% i većom na levocetirizinu ili placebo:

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

Kako je navedeno u odeljcima 4.2 i 4.4, iako postoje klinički podaci za decu uzrasta od 6 meseci do 12 godina (navedeni u ovom odeljku), ovi podaci nisu dovoljni da podrže primenu levocetirizina kod odojčadi i dece uzrasta do 2 godine.

Iskustvo iz postmarketinškog perioda

Neželjene reakcije iz postmarketinškog perioda navedene su prema klasi sistema organa i učestalosti. Učestalost 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: mialgija, artralgiya.

Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene

Nepoznata učestalost: edem.

Ispitivanja

Nepoznata učestalost: povećanje telesne mase, izmenjene vrednosti testova funkcije 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

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 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 od 115 ± 38 min. Posle primene pojedinačne doze, zasićenost receptora levocetirizinom iznosi 90% nakon 4 sata i 57% nakon 24 sata.

Farmakodinamske studije kod zdravih dobrovoljaca pokazale su da polovina doze levocetirizina ima aktivnost sličnu cetirizinu i na koži i u nosu.

Farmakodinamsko dejstvo

Farmakodinamska aktivnost levocetirizina ispitivana je u randomizovanim, kontrolisanim studijama:

U studiji u kojoj je izvršeno poređenje dejstva levocetirizina u dozi od 5 mg, desloratadina u dozi od 5 mg i placeba 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. Ovo dejstvo bilo je najizraženije u prvih 12 sati od primene levocetirizina, a trajao je 24 sata.

Početak delovanja levocetirizina u dozi od 5mg u kontroli simptoma indukovanih polenom uočen je 1 sat 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 ćelijskih slojeva) pokazuju da levocetirizin inhibira eotaksinom indukovanu transendotelijalnu migraciju eozinofila kroz dermalne i plućne ćelije. U farmakodinamskoj eksperimentalnoj *in vivo* studiji levocetirizina u poređenju sa placebom (engl. *skin chamber technique*) kod 14 odraslih ispitanika, pokazano je da su tri glavna inhibitorna efekta levocetirizina u dozi od 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 primene levocetirizina pokazana je u nekoliko dvostruko-slepih, placebo-kontrolisanih kliničkih studija sprovedenih kod odraslih pacijenata 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 u dozi od 5mg 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 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 u dozi od 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 primene levocetirizin tableta je ispitivana kod pedijatrijskih pacijenta uzrasta od 6 do 12 godina sa sezonskim odnosno perenijalnim alergijskim rinitisom u dve placebo-kontrolisane kliničke studije. 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 uzrasta od 2 do 6 godina sa alergijskim rinitisom lečeno je levocetirizinom u dozi od 1,25 mg 2 puta 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 u dozi od 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 u dozi od 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 u vreme uključivanja, lečeno je levocetirizinom.

Bezbednosni profil bio je sličan onom koji je utvrđen u kratkotrajnim studijama sprovedenim kod dece 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 nanogram/mL nakon pojedinačne i 308 nanogram/mL nakon ponovljene primene doze od 5 mg. Step 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 hemato-encefalnu 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.

Biotransformacija

Stepen u kome se levocetirizin metaboliše kod ljudi iznosi manje od 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 5mg. Zato što se metaboliše u malom stepenu i ne poseduje metabolički inhibitorski 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 putem urina 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

Pravidni 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 (videti odeljak 4.2). 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 sprovedene 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). 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 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 uzrasta od 1 do 5 godina, 18 dece uzrasta od 6 do 11 godina i 124 odrasle osobe starosti 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 pacijenti

Dostupni su ograničeni farmakokinetički podaci za starije osobe. Nakon ponovljene primene oralne doze od 30 mg levocetirizina jednom dnevno tokom 6 dana kod 9 starijih pacijenata (starosti između 65 i 74 godina) 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 prilagoditi prema stanju renalne funkcije.

Pol

Farmakokinetički podaci dobijeni kod 77 pacijenata (40 muškaraca i 37 žena) upoređivani su radi procene uticaja pola na farmakokinetiku levocetirizina. Poluvreme eliminacije bilo je malo kraće kod žena ($7,08 \pm 1,72$ 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 rase 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 funkcije 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 dobijeni na osnovu konvencionalnih ispitivanja bezbednosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, karcinogenog potencijala i reproduktivne i razvojne toksičnosti ne ukazuju na posebne rizike pri primeni leka kod ljudi.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Jezgro film tablete

laktoza, monohidrat;
celuloza, mikrokristalna;
silicijum-dioksid, koloidalni;
magnezijum-stearat.

Film (obloga) tablete (Opadry White Y-1-7000)

hipromeloza;
titan-dioksid (E171);
makrogol/PEG.

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

5 godina.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 25°C, u originalnom pakovanju.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Levosetil, 5 mg, film tableta (1 x 10)

Unutrašnje pakovanje je Alu/Alu blister koji sadrži 10 film tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi jedan blister (ukupno 10 film tableta) i Uputstvo za lek.

Levosetil, 5 mg, film tableta (3 x 10)

Unutrašnje pakovanje je Alu/Alu blister koji sadrži 10 film tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze tri blistera (ukupno 30 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

WORLD ILAC DOO,
Kneza Miloša 90 a, sprat 5, stan 43, Beograd-Savski Venac

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

Levosetil, 5 mg, film tableta (1 x 10): 001795893 2024

Levosetil, 5 mg, film tableta (3 x 10): 001795931 2024

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

Datum prve dozvole: 04.09.2019.

Datum poslednje obnove dozvole: 30.07.2025.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Jul, 2025.