

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Xyzal  
5 mg filmom obalené tablety

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 5 mg levocetirizínium-dichloridu.  
Pomocná látka so známym účinkom: 63,50 mg monohydrátu laktózy/v tablete.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.  
Biela až takmer biela, oválna, filmom obalená tableta s logom Y na jednej strane.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Xyzal 5 mg filmom obalené tablety sú indikované na symptomatickú liečbu alergickej nádchy (vrátane perzistujúcej alergickej nádchy) a urtikárie dospelým a deťom vo veku od 6 rokov.

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

##### Dávkovanie

Dospelí a dospievajúci vo veku od 12 rokov:  
Odporúčaná denná dávka je 5 mg (1 filmom obalená tableta).

##### *Starší pacienti*

U starších pacientov so stredne ťažkou až ťažkou poruchou funkcie obličiek sa odporúča úprava dávky (pozri nižšie Porucha funkcie obličiek).

##### *Porucha funkcie obličiek*

Intervaly dávkovania sa musia prispôsobiť individuálne podľa funkcie obličiek (eGFR – odhadovaná rýchlosť glomerulárnej filtrácie). Úpravu dávkovania možno určiť pomocou nasledovnej tabuľky.

Úprava dávkovania u pacientov s poruchou funkcie obličiek:

Skupina	eGFR (ml/min)	Dávka a frekvencia
Normálna funkcia obličiek	≥ 90	1 tableta raz denne
Mierne znížená funkcia obličiek	60 - < 90	1 tableta raz denne
Stredne znížená funkcia obličiek	30 - < 60	1 tableta každé 2 dni
Závažne znížená funkcia obličiek	15 - < 30 (nevyžadujúca dialyzačnú liečbu)	1 tableta každé 3 dni
Terminálne štádium ochorenia obličiek (ESDR)	< 15 (vyžadujúce dialyzačnú liečbu)	kontraindikované

U pediatrických pacientov s poruchou funkcie obličiek sa dávka musí upraviť individuálne s ohľadom na renálny klírens pacienta a jeho telesnú hmotnosť. U detí s poruchou funkcie obličiek nie sú žiadne špecifické údaje.

#### *Porucha funkcie pečene*

U pacientov len s poruchou funkcie pečene nie je potrebná žiadna úprava dávkovania. U pacientov s poruchou funkcie pečene a poruchou funkcie obličiek sa odporúča úprava dávky (pozri vyššie Porucha funkcie obličiek).

#### *Pediatrická populácia*

Deti vo veku od 6 do 12 rokov:

Odporúčaná denná dávka je 5 mg (1 filmom obalená tableta).

Pre deti vo veku od 2 do 6 rokov nie je možná žiadna úprava dávkovania pre liekovú formu filmom obalené tablety. Odporúča sa používať pediatrickú formu levocetirizínu.

#### Spôsob podávania

Filmom obalené tablety sa užívajú perorálne, prehltajú sa celé, zapíjajú sa tekutinou a môžu sa užívať s jedlom alebo bez jedla. Odporúča sa podávať v jednej dennej dávke.

#### Dĺžka používania:

Intermitentná alergická rinitída (príznaky trvajúce menej ako 4 dni do týždňa alebo po dobu kratšiu ako 4 týždne v roku) sa má liečiť podľa charakteru ochorenia a jeho anamnézy; liečbu je možné ukončiť po vymiznutí príznakov a obnoviť, keď sa opätovne prejaví príznaky. V prípade perzistentnej alergickej rinitídy (príznaky trvajúce dlhšie ako 4 dni do týždňa a dlhšie ako 4 týždne v roku) možno napláňovať kontinuálnu liečbu pacienta počas obdobia expozície alergénom.

K dispozícii sú klinické skúsenosti s podávaním levocetirizínu počas liečby trvajúcej minimálne 6 mesiacov. Pri chronickej urtikárii a chronickej alergickej nádche sú dostupné klinické skúsenosti s používaním cetirizínu (racemátu) počas až jedného roka.

### **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivenosť na liečivo, na cetirizín, na hydroxyzín, na akékoľvek iné piperazínové deriváty alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Pacienti s terminálnym štádiom ochorenia obličiek s odhadovanou rýchlosťou glomerulárnej filtrácie (eGFR) pod 15 ml/min (vyžadujúcou dialyzačnú liečbu).

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

Opatrnosť sa odporúča pri súbežnom požívaní alkoholu (pozri časť 4.5).

U pacientov s predispozičnými faktormi retencie moču (napr. miechová lézia, hyperplázia prostaty) je potrebná opatrnosť, pretože levocetirizín môže zvýšiť riziko retencie moču.

U pacientov s epilepsiou a pacientov s rizikom vzniku kŕčov je potrebná opatrnosť, pretože levocetirizín môže spôsobiť zhoršenie záchvatov.

Odpoveď na alergologické kožné testy je inhibovaná antihistaminikami a pred ich uskutočnením je potrebné dodržať fázu prerušenia (3 dni) („wash-out period“).

Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami intolerancie galaktózy, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Keď sa levocetirizín prestane užívať, môže sa objaviť pruritus, aj keď sa tieto príznaky nevyskytovali pred liečbou. Príznaky môžu samovoľne vymiznúť. V niektorých prípadoch môžu byť intenzívne a môžu vyžadovať znovu začať s liečbou. Po opätovnom začatí liečby by mali príznaky vymiznúť.

#### Pediatrická populácia

Použitie filmom obalených tabliet sa neodporúča u detí mladších ako 6 rokov, pretože táto lieková forma neumožňuje vhodnú úpravu dávkovania. Odporúča sa použiť pediatrickú formu levocetirizínu.

### **4.5 Liekové a iné interakcie**

S levocetirizínom sa neuskutočnili interakčné štúdie (vrátane štúdií s CYP3A4 induktormi); štúdie s racemátom cetirizínu preukázali, že sa nevyskytujú žiadne klinicky významné nežiaduce interakcie (s fenazónom, pseudoefedrínom, cimetidínom, ketokonazolom, erytromycínom, azitromycínom, glipizidom a diazepamom). V štúdií s opakovanými dávkami teofylínu (400 mg jedenkrát denne) sa pozoroval malý pokles klirensu cetirizínu (16 %), zatiaľ čo sa dostupnosť teofylínu súbežným podávaním s cetirizínom nemenila.

V štúdií s opakovaným podávaním ritonaviru (600 mg dvakrát denne) a cetirizínu (10 mg denne) sa miera expozície cetirizínu zvýšila približne o 40 %, zatiaľ čo dostupnosť ritonaviru sa mierne zmenila (-11 %) po súbežnom podaní cetirizínu.

Miera absorpcie levocetirizínu nie je znížená jedlom, znižuje sa však rýchlosť absorpcie.

U citlivých pacientov môže súbežné podávanie cetirizínu alebo levocetirizínu a alkoholu alebo iných liekov s tlmivým účinkom na CNS vyvolať ďalšie zníženie pozornosti a výkonnosti.

### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

#### Gravidita

Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov (menej ako 300 ukončených gravidít) o použití levocetirizínu u gravidných žien. Avšak pre cetirizín, racemát levocetirizínu, veľké množstvo údajov u gravidných žien (viac ako 1 000 ukončených gravidít) nepoukazuje na malformácie ani fetálnu/neonatálnu toxicitu. Štúdie na zvieratách nepreukázali priame ani nepriame škodlivé účinky na graviditu, embryonálny/fetálny vývoj, pôrod alebo postnatálny vývoj (pozri časť 5.3). Použitie levocetirizínu počas gravidity sa má zvažovať, iba ak je to nevyhnutné.

#### Dojčenie

Preukázalo sa, že cetirizín, racemát levocetirizínu, sa vylučuje do materského mlieka. Preto je vylučovanie levocetirizínu do ľudského materského mlieka pravdepodobné. Nežiaduce reakcie súvisiace s levocetirizínom sa môžu pozorovať u dojčených detí. Preto je potrebná opatrnosť pri predpisovaní levocetirizínu dojčiacim ženám.

#### Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje pre levocetirizín.

### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Porovnávacie klinické štúdie nepreukázali žiadny dôkaz, že levocetirizín v odporúčanej dávke oslabuje pozornosť, reaktivitu alebo schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Napriek tomu niektorí pacienti pri liečbe levocetirizínom môžu pociťovať ospalosť, únavu a asténiu. Preto pacienti, ktorí plánujú viesť vozidlá, vykonávať potenciálne riskantné aktivity alebo obsluhovať stroje, majú zohľadniť svoju reakciu na liek.

## 4.8 Nežiaduce účinky

### Klinické štúdie

#### *Dospelí a dospievajúci vo veku od 12 rokov*

V terapeutických štúdiách so ženami a mužmi vo veku od 12 do 71 rokov malo 15,1 % pacientov v skupine s 5 mg levocetirizínu aspoň jednu nežiaducu liekovú reakciu v porovnaní s 11,3 % osôb v skupine s placebom. 91,6 % týchto nežiaducich reakcií na liek bolo ľahkých až stredne ťažkých. V terapeutických skúšaní bolo percento pacientov, ktorí boli zo štúdie vyradení pre nežiaduce udalosti 1% (9/935) pri 5 mg levocetirizínu a 1,8% (14/771) pri placebe.

Klinické terapeutické skúšania s levocetirizínom zahŕňali 935 jedincov, ktorí užívali odporúčanú dávku lieku 5 mg denne. V tejto skupine bola zaznamenaná nasledovná incidenciu nežiaducich reakcií na liek s frekvenciou 1 % alebo vyššou (časté: > 1/100 až < 1/10) po podaní 5 mg levocetirizínu alebo placeba:

<b>Preferenčný termín (WHO-ART)</b>	<b>Placebo (n = 771)</b>	<b>Levocetirizín 5mg (n = 935)</b>
bolesť hlavy	25 (3,2 %)	24 (2,6 %)
ospalosť	11 (1,4 %)	49 (5,2 %)
sucho v ústach	12 (1,6 %)	24 (2,6 %)
únava	9 (1,2 %)	23 (2,5 %)

Ďalej sa pozoroval menej častý výskyt nežiaducich reakcií (menej časté:  $\geq 1/1000$  až < 1/100), ako je asténia alebo bolesti brucha.

Výskyt sedatívnych nežiaducich reakcií na liek, ako ospalosť, únava a asténia, sa všeobecne pozoroval častejšie (8,1 %) po 5 mg levocetirizínu ako po užívaní placeba (3,1 %).

#### *Pediatrická populácia*

V dvoch placebom kontrolovaných štúdiách s pediatrickými pacientmi vo veku 6 - 11 mesiacov a vo veku 1 rok až menej ako 6 rokov bolo 159 osôb vystavených levocetirizínu v dávke 1,25 mg denne počas 2 týždňov a v dávke 1,25 mg dvakrát denne, v uvedenom poradí. Nasledujúca incidenciu nežiaducich reakcií na liek sa zaznamenala s mierou výskytu 1 % alebo vyššou pri levocetirizíne alebo placebe.

<b>Trieda orgánového systému a uprednostňovaný výraz</b>	<b>Placebo (n=83)</b>	<b>Levocetirizín (n=159)</b>
<b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>		
hnačka	0	3 (1,9 %)
vracanie	1 (1,2 %)	1 (0,6 %)
zápcha	0	2 (1,3 %)
<b>Poruchy nervového systému</b>		
somnolencia	2 (2,4 %)	3 (1,9 %)
<b>Psychické poruchy</b>		
porucha spánku	0	2 (1,3 %)

U detí vo veku 6 - 12 rokov sa uskutočnili dvojito zaslepené, placebom kontrolované štúdie, v ktorých 243 detí užívalo 5 mg levocetirizínu denne rozlične dlhú dobu, ktorá sa pohybovala od menej ako 1 týždeň po 13 týždňov. Nasledujúca incidenciu nežiaducich reakcií na liek sa zaznamenala s mierou výskytu 1 % alebo vyššou pri levocetirizíne alebo placebe.

<b>Uprednostňovaný výraz</b>	<b>Placebo (n=240)</b>	<b>Levocetirizín 5 mg (n=243)</b>
bolesť hlavy	5 (2,1 %)	2 (0,8 %)
somnolencia	1 (0,4 %)	7 (2,9 %)

### Skúsenosti po uvedení lieku na trh

Nežiaduce reakcie zaznamenané po uvedení lieku na trh sú uvedené podľa triedy orgánových systémov a frekvencie. Frekvencia je definovaná nasledovne: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ), veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ ), neznáme (z dostupných údajov).

- Poruchy imunitného systému:  
Neznáme: precitlivenosť vrátane anafylaxie
- Poruchy metabolizmu a výživy:  
Neznáme: zvýšená chuť do jedla
- Psychické poruchy:  
Neznáme: agresivita, agitácia, halucinácie, depresia, nespavosť, myšlienky na samovraždu, nočné mory.
- Poruchy nervového systému:  
Neznáme: kŕče, parestézia, závrat, synkopa, tremor, dysgeúzia
- Poruchy ucha a labyrintu:  
Neznáme: vertigo
- Poruchy oka:  
Neznáme: poruchy zraku, rozmazané videnie, okulogyrácia
- Poruchy srdca a srdcovej činnosti:  
Neznáme: palpitácie, tachykardia
- Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína:  
Neznáme: dyspnoe
- Poruchy gastrointestinálneho traktu:  
Neznáme: nauzea, vracanie, hnačka
- Poruchy pečene a žlčových ciest:  
Neznáme: hepatitída
- Poruchy obličiek a močových ciest:  
Neznáme: dyzúria, retencia moču
- Poruchy kože a podkožného tkaniva:  
Neznáme: angioneurotický edém, lokalizovaná lieková vyrážka, pruritus, vyrážka, žihľavka
- Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva:  
Neznáme: myalgia, artralgia
- Celkové poruchy a reakcie v mieste podania:  
Neznáme: edém
- Laboratórne a funkčné vyšetrenia:  
Neznáme: zvýšenie telesnej hmotnosti, abnormálne pečňové funkčné testy

### Popis vybraných nežiaducich účinkov

Po prerušení liečby levocetirizínom bol hlásený pruritus.

### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

## **4.9 Predávkovanie**

### Príznaky

Príznaky predávkovania môžu zahŕňať ospalosť u dospelých. U detí sa na začiatku liečby môže prejaviť agitovanosť a nepokoj s následnou ospalosťou.

### Opatrenia pri predávkovaní

Nie je známe žiadne špecifické antidotum levocetirizínu.

Pokiaľ dôjde k predávkovaniu, odporúča sa symptomatická alebo podporná liečba. Krátko po požití lieku sa môže zväziť výplach žalúdka.

Levocetirizín sa nedá účinne odstrániť hemodialýzou.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: antihistaminiká na systémové použitie, deriváty piperazínu.

ATC kód: R06A E09

#### Mechanizmus účinku

Levocetirizín, (R) enantiomér cetirizínu, je účinný a selektívny antagonist periferých H<sub>1</sub>-receptorov.

Väzbové štúdie dokázali, že levocetirizín má vysokú afinitu k ľudským H<sub>1</sub>-receptorom

(K<sub>i</sub> = 3,2 nmol/l). Levocetirizín má dvojnásobne vyššiu afinitu v porovnaní s cetirizínom

(K<sub>i</sub> = 6,3 nmol/l). Levocetirizín sa uvoľňuje z H<sub>1</sub>-receptorov s polčasom 115 ± 38 min.

Po jednorazovom podaní vykazuje levocetirizín 90 % obsadenosť receptora po 4 hodinách a 57 % po 24 hodinách.

Farmakodynamické štúdie u zdravých dobrovoľníkov dokázali, že levocetirizín má v polovičnej dávke porovnateľný účinok s cetirizínom ako na kožu, tak aj v nose.

#### Farmakodynamické účinky

Farmakodynamická aktivita levocetirizínu sa študovala v randomizovaných, kontrolovaných skúšaníach:

V štúdií porovnávajúcej účinky 5 mg levocetirizínu, 5 mg desloratadínu a placebo na histamínom vyvolaný edém a sčervenenie liečba levocetirizínom mala za následok významné zníženie tvorby edému a sčervenenia, čo bolo najvýraznejšie počas prvých 12 hodín a pretrvávalo 24 hodín (p < 0,001) v porovnaní s placebom a desloratadínom.

V placebom kontrolovaných skúšaníach, v modeli komôrkovej expozície alergénu, bol nástup účinku 5 mg levocetirizínu pri kontrolovaných peľom indukovaných príznakoch pozorovaný 1 hodinu po užití lieku.

*In vitro* štúdie (technika Boydenových komôrok a tkanivových kultúr) ukázali, že levocetirizín inhibuje eotaxínom indukovanú transendoteliálnu migráciu eozinofilov do kožných a pľúcnych buniek. Farmakodynamické experimentálne štúdie *in vivo* (metóda kožných komôrok) ukázali tri hlavné inhibičné účinky levocetirizínu 5 mg v prvých 6 hodinách peľom indukovaných reakcií, v porovnaní s placebom u 14 dospelých pacientov: inhibíciu uvoľnenia VCAM-1, moduláciu cievnej permeability a zníženie migrácie eozinofilov.

#### Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť a bezpečnosť levocetirizínu boli dokázané v niekoľkých dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných klinických štúdiách uskutočnených s dospelými pacientmi so sezónnou alergickou nádchou, chronickou alergickou nádchou alebo perzistentnou alergickou nádchou. Levocetirizín vykazoval v niektorých štúdiách významné zlepšenie príznakov alergickej nádchy, vrátane obštrukcie nosa.

6-mesačná klinická štúdia s 551 dospelými pacientmi (vrátane 276 pacientov liečených levocetirizínom) s perzistentnou alergickou nádchou (príznaky prítomné 4 dni v týždni najmenej 4 po sebe nasledujúce týždne) a so zvýšenou precitlivosťou na roztoče z domáceho prachu a trávový peľ

dokázala, že 5 mg levocetirizínu bolo klinicky i štatisticky významne účinnejšie ako placebo z hľadiska úľavy celkových príznakov alergickej nádchy počas celého trvania štúdie bez akejkoľvek tachyfyxie. Počas celého trvania štúdie levocetirizín významne zlepšil kvalitu života pacientov. V placebom kontrolovanom klinickom skúšaní zahŕňajúcom 166 pacientov s chronickou idiopatickou žihľavkou bolo 85 pacientom podávané placebo a 81 pacientov bolo liečených levocetirizínom 5 mg jedenkrát denne počas vyše šiestich týždňov. Liečba levocetirizínom znamenala významné zníženie závažnosti pruritu počas prvého týždňa a počas celého obdobia liečby v porovnaní s placebom. Levocetirizín mal tiež za následok výraznejšie zlepšenie kvality života súvisiace so zdravím, hodnotenej podľa Dermatology Life Quality Index v porovnaní s placebom.

Chronická idiopatická urtikária sa skúmala ako model podmienok urtikárie. Keďže uvoľnenie histamínu je príčinným faktorom urtikariálnych ochorení, predpokladá sa, že levocetirizín bude okrem chronickej idiopatickej urtikárie účinný aj pri zmiernení príznakov iných urtikárií.

EKG nepreukázalo významné účinky levocetirizínu na QT interval.

#### Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť tabliet levocetirizínu u pediatrických pacientov sa skúmala v dvoch placebom kontrolovaných klinických skúšaní zahŕňajúcich pacientov vo veku od 6 do 12 rokov so sezónnou, resp. chronickou alergickou nádchou. V oboch skúšaní levocetirizín významne zlepšil príznaky a zvýšil kvalitu života súvisiacu so zdravím.

U detí vo veku do 6 rokov sa klinická bezpečnosť stanovila z niekoľkých krátkodobých alebo dlhodobých terapeutických štúdií:

- jedna klinická štúdia, v ktorej bolo 29 detí vo veku 2 až 6 rokov s alergickou rinitídou liečených levocetirizínom v dávke 1,25 mg dvakrát denne počas 4 týždňov
- jedna klinická štúdia, v ktorej bolo 114 detí vo veku 1 až 5 rokov s alergickou rinitídou alebo chronickou idiopatickou urtikáriou liečených levocetirizínom v dávke 1,25 mg dvakrát denne počas 2 týždňov
- jedna klinická štúdia, v ktorej bolo 45 detí vo veku 6 až 11 mesiacov s alergickou rinitídou alebo chronickou idiopatickou urtikáriou liečených levocetirizínom v dávke 1,25 mg jedenkrát denne počas 2 týždňov
- jedna dlhodobá (18 mesiacov) klinická štúdia s 255 atopickými osobami vo veku 12 až 24 mesiacov v čase zaradenia do štúdie liečenými levocetirizínom

Profil bezpečnosti bol podobný ako profil pozorovaný v krátkodobých štúdiách uskutočnených u detí vo veku 1 až 5 rokov.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Farmakokinetika levocetirizínu je lineárna a nezávislá od dávky a času, s nízkou variabilitou medzi jednotlivými subjektmi. Farmakokinetický profil je rovnaký po podaní samotného enantioméru alebo cetirizínu. V procese absorpcie a eliminácie nedochádza ku chirálnej inverzii.

#### Absorpcia

Po perorálnom podaní sa levocetirizín rýchlo a vo veľkom množstve absorbuje. U dospelých sa maximálne plazmatické koncentrácie dosiahnu za 0,9 hodiny po podaní. Rovnovážny stav sa dosiahne za dva dni. Maximálne koncentrácie sú obvykle 270 ng/ml po jednorazovej 5 mg dávke a 308 ng/ml po podaní opakovanej dávky 5 mg jedenkrát denne. Rozsah absorpcie nie je závislý od dávky a nie je ovplyvnený príjmom potravy, ale maximálna koncentrácia je znížená a oneskorená.

#### Distribúcia

U ľudí nie sú k dispozícii žiadne údaje týkajúce sa tkanivovej distribúcie, ani ohľadom prechodu levocetirizínu hematoencefalickou bariérou. U potkanov a psov sa najvyššie hladiny v tkanive pozorovali v pečeni a obličkách a najnižšie v CNS kompartmente.

U ľudí sa levocetirizín viaže z 90 % na plazmatické proteíny. Distribúcia levocetirizínu je obmedzená, pretože distribučný objem je 0,4 l/kg.

#### Biotransformácia

Rozsah metabolizmu levocetirizínu u ľudí je menej ako 14 % dávky, a preto sa predpokladá, že rozdiely dané genetickým polymorfizmom alebo súbežným podávaním enzymatických inhibítorov sú zanedbateľné. Metabolická premena spočíva v aromatickej oxidácii, N- a O- dealkylácii a konjugácii s taurinom. Proces dealkylácie je primárne sprostredkovaný CYP 3A4, aromatická oxidácia zahŕňa mnohonásobné a/alebo neurčené CYP izoformy. Levocetirizín nemal žiadny vplyv na aktivitu CYP izoenzýmov 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 a 3A4 pri koncentráciách výrazne prevyšujúcich maximálne koncentrácie dosiahnuté pri perorálnej dávke 5 mg.

Vzhľadom na jeho nízky metabolizmus a absenciu metabolického inhibičného potenciálu je interakcia levocetirizínu s inými látkami alebo naopak nepravdepodobná.

#### Eliminácia

Plazmatický polčas u dospelých je  $7,9 \pm 1,9$  hodiny. Plazmatický polčas je kratší u malých detí. Priemerný zdanlivý celkový telesný klírens u dospelých je 0,63 ml/min/kg. Levocetirizín a jeho metabolity sa vylučujú prevažne močom, v priemernom množstve 85,4 % dávky. Vylučovanie stolicou predstavuje iba 12,9 % dávky. Levocetirizín sa vylučuje glomerulárnou filtráciou a aktívnou tubulárnou sekréciou.

#### Osobitné skupiny pacientov

##### *Porucha funkcie obličiek*

Zdanlivý telesný klírens levocetirizínu má vzťah ku klírnsu kreatinínu. Preto sa odporúča u pacientov so stredne ťažkou a ťažkou poruchou funkcie obličiek upraviť intervaly podávania levocetirizínu (pozri časť 4.2). U pacientov s anúriou v konečnom štádiu obličkového zlyhania sa znižuje celkový telesný klírens približne o 80 % v porovnaní so zdravými osobami. Množstvo levocetirizínu odstránené štandardnou 4-hodinovou hemodialýzou bolo < 10 %.

##### *Pediatrická populácia*

Údaje z pediatrickej farmakokinetickej štúdie s perorálnym podaním jednorazovej dávky 5 mg levocetirizínu u 14 detí vo veku 6 až 11 rokov s telesnou hmotnosťou v rozmedzí 20 až 40 kg preukázali, že hodnoty  $C_{max}$  a AUC sú približne dvojnásobne vyššie ako hodnoty zaznamenané u zdravých dospelých osôb v skríženom porovnaní. U týchto detí a dospievajúcich bolo priemerné  $C_{max}$  450 ng/ml a dosahovalo sa v priemernom čase 1,2 hodiny, hmotnostne normalizovaný celkový telový klírens bol o 30 % vyšší a eliminačný polčas o 24 % kratší v porovnaní s dospelými. Špecializované farmakokinetické štúdie sa neuskutočnili u pediatrických pacientov mladších ako 6 rokov. Retrospektívna populačná farmakokinetická analýza sa uskutočnila u 323 osôb (181 detí vo veku 1 až 5 rokov, 18 detí vo veku 6 až 11 rokov a 124 dospelých vo veku 18 až 55 rokov), ktoré dostávali jednorazové alebo viacnásobné dávky levocetirizínu pohybujúce sa od 1,25 mg do 30 mg. Údaje získané z tejto analýzy ukázali, že po podaní 1,25 mg jedenkrát denne deťom vo veku 6 mesiacov až 5 rokov sa očakávajú plazmatické koncentrácie podobné ako u dospelých, ktorí dostávali 5 mg jedenkrát denne.

##### *Starší pacienti*

U starších ľudí sú dostupné obmedzené farmakokinetické údaje. Po opakovanom perorálnom podaní 30 mg levocetirizínu jedenkrát denne po dobu 6 dní 9 starším osobám (vo veku 65-74 rokov) bol celkový telový klírens približne o 33 % nižší v porovnaní s klírnsom u mladších dospelých. Preukázalo sa, že dostupnosť racemátu cetirizínu je viac závislá od renálnej funkcie ako od veku. Toto zistenie by malo platiť aj pre levocetirizín, pretože levocetirizín a cetirizín sú vylučované prednostne močom. Preto sa má dávka levocetirizínu u starších pacientov upraviť podľa renálnej funkcie.



### *Pohlavie*

Farmakokinetické výsledky od 77 pacientov (40 mužov, 37 žien) boli hodnotené pre možný vplyv pohlavia. Polčas bol mierne kratší u žien ( $7,08 \pm 1,72$  hodín) ako u mužov ( $8,62 \pm 1,84$  hodín); zdá sa však, že telový perorálny klírens s ohľadom na telesnú hmotnosť u žien ( $0,67 \pm 0,16$  ml/min/kg) je porovnateľný s klírensom u mužov ( $0,59 \pm 0,12$  ml/min/kg). Pre mužov aj pre ženy s normálnou renálnou funkciou platia rovnaké denné dávky a dávkovacie intervaly.

### *Rasa*

Vplyv rasy na levocetirizín sa neskúmal. Pretože levocetirizín je vylučovaný hlavne obličkami a neexistujú žiadne významné rasové rozdiely v klírense kreatinínu, nepredpokladá sa, že by farmakokinetické charakteristiky levocetirizínu rozdielne na základe rasy. Nepozorovali sa žiadne rozdiely v kinetike racemického cetirizínu súvisiace s rasou.

### *Porucha funkcie pečene*

Farmakokinetika levocetirizínu u osôb s poruchou funkcie pečene sa neskúmala. Pacienti s chronickými ochoreniami pečene (hepatocelulárna, cholestatická a biliárna cirhóza), ktorí dostávali 10 alebo 20 mg racemickej zložky cetirizínu vo forme jednorazovej dávky, mali v porovnaní so zdravými jedincami zvýšený polčas o 50 % spolu so znížením klírensu o 40 %.

### Farmakokinetický/farmakodynamický vzťah

Účinok na histamínom indukované kožné reakcie nie je priamou funkciou plazmatických koncentrácií.

## **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Predklinické údaje získané na základe konvenčných farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu, reprodukčnej a vývojovej toxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

#### Jadro:

mikrokryštalická celulóza  
monohydrát laktózy  
koloidný oxid kremičitý bezvodý  
stearát horečnatý

#### Filmová vrstva:

opadry Y-1-7000 sa skladá z:  
hydroxypropylmetylcelulóza (E464)  
oxid titaničitý (E 171)  
makrogol 400

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

4 roky

#### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

#### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Hliník – OPA/hliník/PVC blister.

Veľkosť balenia: 1, 2, 4, 5, 7, 10, 2 x 10, 10 x 10, 14, 15, 20, 21, 28, 30, 40, 50, 60, 70, 90, 100.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

#### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Žiadne zvláštne požiadavky.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

### **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

UCB s.r.o., Jankovcova 1518/2, 170 00 Praha 7, Česká republika

### **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

24/0277/05-S

### **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 23. augusta 2005

Dátum posledného predĺženia: 11. januára 2013

### **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

12/2022