

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

**Zenaro 5 mg**  
filmom obalené tablety

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 5 mg levocetirizín dihydrochloridu.

Pomocné látky so známym účinkom:

Každá filmom obalená tableta obsahuje 67,5 mg monohydrátu laktózy a maximálne 0,04 mg sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta

Takmer biele oválne, bikonvexné filmom obalené tablety s vyrazeným písmenom „e“ na jednej strane.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Symptomatická liečba alergickej rinitídy (vrátane perzistujúcej alergickej rinitídy) a urtikárie dospelých, dospievajúcich a detí 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 prispôbiť individuálne podľa funkcie obličiek. Požadované dávkovanie upravte podľa nasledovnej tabuľky. Na použitie tejto dávkovacej tabuľky je potrebné stanoviť u pacienta klírens kreatinínu ( $CL_{cr}$ ) v ml/min.  $CL_{cr}$  (ml/min) možno vypočítať z hodnoty sérového kreatinínu (mg/dl) pomocou nasledujúceho vzorca:

$$CL_{cr} = \frac{[140 - \text{vek (roky)}] \times \text{telesná hmotnosť (kg)}}{72 \times \text{sérový kreatinín (mg/dl)}} \quad (\text{x } 0,85 \text{ pre ženy})$$

Úprava dávkovania u pacientov s poruchou funkcie obličiek:

Skupina	Klírens kreatinínu (ml/min)	Dávkovanie a frekvencia
Normálna	≥ 80	5 mg raz denne
Ľahká	50 – 79	5 mg raz denne
Stredne ťažká	30 – 49	5 mg každé 2 dni
Ťažká	< 30	5 mg každé 3 dni
Konečné štádium ochorenia obličiek – pacienti na dialýze	< 10	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 k dispozícii žiadne špecifické údaje.

#### *Porucha funkcie pečene:*

U pacientov len s poruchou funkcie pečene nie je potrebné upravovať dávkovanie. U pacientov s poruchou funkcie pečene a poruchou funkcie obličiek sa odporúča dávkovanie upraviť (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, zapijajú 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 príznaky opätovne prejavia. V prípade perzistentnej alergickej rinitídy (príznaky trvajúce dlhšie ako 4 dni do týždňa a dlhšie ako 4 týždne v roku) možno naplánovať 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.
- Ťažká porucha funkcie obličiek s hodnotou klírnsu kreatinínu menej ako 10 ml/min.

### **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").

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.

#### Pomocné látky

Liek obsahuje monohydrát laktózy; pacienti so zriedkavými dedičnými problémami intolerancie galaktózy, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol (23mg) sodíka v jednej tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

### **4.5 Liekové a iné interakcie**

S levocetirizínom sa neuskutočnili interakčné štúdie (vrátane štúdií s induktormi CYP 3A4); štúdie s racemátom cetirizínu preukázali, že sa nevyskytujú žiadne klinicky významné nežiaduce interakcie (s fenazónom, pseudofedrínom, cimetidínom, ketokonazolom, erytromycínom, azitromycínom, glipizidom a diazepamom). V štúdií s opakovaným podávaním teofylínu (400 mg jedenkrát denne) sa pozoroval malý pokles klírensu cetirizínu (16 %), zatiaľ čo dostupnosť teofylínu sa pri súčasnom podávaní cetirizínu nezmenila.

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 Oplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Porovnávacie klinické skúšania neposkytli dôkaz o tom, že levocetirizín v odporúčanej dávke zhoršoval pozornosť, reakčnú rýchlosť alebo schopnosť viesť vozidlá.

Napriek tomu, niektorí pacienti počas liečby levocetirizínom môžu pociťovať ospalosť, únavu a slabosť. Z tohto dôvodu pacienti, ktorí plánujú viesť vozidlá, vykonávať potenciálne nebezpečné činnosti alebo obsluhovať stroje, majú zohľadniť svoju reakciu na užívaný liek.

**4.8 Nežiaduce účinky**Klinické štúdie*Dospelí a dospievajúci vo veku od 12 rokov*

V terapeutických štúdiách so ženami a mužmi vo veku 12 až 71 rokov malo 15,1 % pacientov v skupine liečenej 5 mg levocetirizínu najmenej 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 1,0 % (9/935) v skupine s levocetirizínom s dávkovaním 5 mg a 1,8 % (14/771) v skupine s placebom.

Klinické terapeutické skúšania s levocetirizínom zahŕňali 935 jedincov ktorí užívali odporúčanú dávku lieku 5 mg denne.

Preferované označenie (WHOART)	Placebo (n = 771)	Levocetirizín 5 mg (n = 935)
bolesti 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 placebo (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 po dobu 2 týždňov a v dávke 1,25 mg dvakrát denne, v uvedenom poradí. Nasledujúca incidencia nežiaducich liekových reakcií bola hlásená s mierou výskytu 1 % alebo vyššou pri levocetirizíne alebo placebe.

Trieda orgánového systému a uprednostňovaný výraz	Placebo (n=83)	Levocetirizín (n=159)
<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 kontrolované štúdie, v ktorých 243 detí bolo vystavených 5 mg levocetirizínu denne rozlične dlhú dobu, ktorá sa pohybovala od menej ako 1 týždeň po 13 týždňov. Nasledujúca incidencia nežiaducich liekových reakcií bola hlásená s mierou 1 % alebo vyššou pri levocetirizíne alebo placebe.

Uprednostňovaný výraz	Placebo (n=240)	Levocetirizín 5 mg (n=243)
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 orgánového systému 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).

MedDRA Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduci účinok
Poruchy imunitného systému	neznáme	precitlivosť, 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 oka	neznáme	poruchy zraku, rozmazané videnie, okulogyrácia
Poruchy ucha a labyrintu	neznáme	vertigo
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 hodnoty pečeňových testov,

#### 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

Ako príznak predávkovania sa môže prejavovať ospalosť u dospelých. U detí sa na začiatku liečby môže prejavovať agitovanosť a nepokoj, s následnou ospalosťou.

Opatrenia Nie je známe žiadne špecifické antidotum levocetirizínu.

Ak dôjde k predávkovaniu, odporúča sa symptomatická alebo podporná liečba.

Krátko po požití lieku sa môže sa 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: R06AE09

#### Mechanizmus účinku

Levocetirizín, (R)-enantiomér cetirizínu, je účinný a selektívny antagonista periférnych H<sub>1</sub>-receptorov. Vo väzbových štúdiách sa zistilo, že levocetirizín má vysokú afinitu k ľudským H<sub>1</sub>-receptorom (K<sub>i</sub> = 3,2 nmol/l). Levocetirizín má afinitu dvojnásobne vyššiu než je afinita cetirizínu (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 skúškaniach:

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.

Nástup pôsobenia 5 mg levocetirizínu pri kontrolovaných peľom indukovaných symptómoch sa pozoroval 1 hodinu po užití lieku v placebom kontrolovaných skúškaniach v modeli „allergen challenge chamber“ (expozičné komôrky alergénu).

*In vitro* štúdie (technika Boydených komôrok a tkanivových kultúr) ukázali, že levocetirizín inhibuje eotaxínom indukovanú transendotelovú migráciu eozinofilov cez dermálne aj pľúcne bunky. Farmakodynamická experimentálna štúdia *in vivo* (metóda kožných komôrok) preukázala u 14 dospelých pacientov tri hlavné inhibičné účinky levocetirizínu pri dávkovaní 5 mg v priebehu prvých 6 hodín reakcie vyvolanej peľom v porovnaní s podávaním placebo: inhibíciu uvoľnenia VCAM-1, moduláciu cievnej permeability a zníženie migráciu 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 perzistujúcou alergickou nádchou. Levocetirizín vykazoval v niektorých štúdiách signifikantné zlepšenie príznakov alergickej rinitídy, vrátane upchania nosa.

6-mesačná klinická štúdia s 551 dospelými pacientmi (vrátane 276 pacientov liečených levocetirizínom) s perzistujúcou 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 účinnejších než 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. Bezpečnosť a účinnosť tabliet levocetirizínu u detských pacientov sa skúmala v dvoch placebom kontrolovaných klinických skúšaní, zahŕňajúcich pacientov vo veku od 6 do 12 rokov so sezónnou, resp. celoročnou alergickou rinitídou. V oboch skúšaní levocetirizín významne zmiernil symptómy a zvýšil kvalitu života súvisiacu so zdravím.

V placebom kontrolovanom klinickom skúšaní, zahŕňajúcom 166 pacientov s chronickou idiopatickou urtikáriou, bolo 85 pacientov, ktorým bolo podávané placebo a 81 pacientov s 5 mg levocetirizínu raz denne počas šiestich týždňov. Liečba levocetirizínom viedla k významnému zníženiu závažnosti pruritu počas prvého týždňa a počas celého obdobia liečby v porovnaní s placebom. Levocetirizín mal tiež za následok rozsiahlejšie zlepšenie kvality života hodnotenej podľa „Dermatology Life Quality Index“ v porovnaní s placebom.

Chronická idiopatická urtikária bola študovaná ako model ostatných urtikárií. Vzhľadom na to, že príčinou urtikárií je uvoľnenie histamínu, možno očakávať, že levocetirizín bude okrem chronickej idiopatickej urtikárie poskytovať účinnú symptomatickú úľavu aj pri ostatných urtikáriách.

EKG neukázalo 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 bola klinická bezpečnosť stanovená v niekoľkých krátkodobých alebo dlhodobých terapeutických štúdiách:

- 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 po dobu 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 po dobu 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 po dobu 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 ako po podaní izolovaného enantioméru, tak aj cetirizínu. V procese absorpcie a eliminácie nedochádza k žiadnej chirálnej zmene.

#### Absorpcia:

Po perorálnom podaní sa levocetirizín rýchlo a vo veľkom množstve absorbuje. Maximálne plazmatické koncentrácie sa dosiahnu za 0,9 hodiny po podaní. Rovnovážny stav sa dosiahne za 2 dni. Maximálne koncentrácie sú zvyčajne 270 ng/ml po podaní jednorazovej dávky 5 mg a 308 ng/ml po podaní opakovanej dávky 5 mg levocetirizínu. Rozsah absorpcie nezávisí od dávky a nie je ovplyvnený príjmom potravy, ale maximálna koncentrácia je znížená a oneskorená.

#### Distribúcia:

U ľudí nie sú k dispozícii žiadne údaje o distribúcii levocetirizínu v tkanivách, ani o jeho prestupe cez hematoencefalickú bariéru. U potkanov a psov sa najvyššie hladiny v tkanivách zistili v pečeni a obličkách, najnižšie v CNS kompartmente.

U ľudí sa levocetirizín viaže z 90 % na plazmatické bielkoviny. 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 inhibítorov enzýmov sú zanedbateľné. Metabolická premena spočíva v aromatickej oxidácii, N- a O-dealkylácii a konjugácii s taurinom. Proces dealkylácie je primárne sprostredkovaný CYP 3A4, zatiaľ čo aromatická oxidácia zahŕňa mnohonásobné a/alebo neidentifikované 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 je u dospelých  $7,9 \pm 1,9$  hodiny. Plazmatický polčas je kratší u malých detí. Priemerný zdanlivý celkový telesný klírens 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 pacientom so stredne ťažkou a ťažkou poruchou funkcie obličiek upraviť intervaly podávania levocetirizínu na základe klírnsu kreatinínu. U pacientov s anúriou a v konečnom štádiu obličkového zlyhania sa znižuje celkový telesný klírens približne o 80 % v porovnaní so zdravými osobami. Množstvo levocetirizínu odstráneného štandardnou 4-hodinovou hemodialýzou bolo < 10 %.

##### *Pediatrická populácia*

Údaje z pediatrickej farmakokinetickej štúdie s perorálnym podávaním 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 boli približne dvojnásobne vyššie ako hodnoty zaznamenané u zdravých dospelých osôb v skríženej porovnávajúcej štúdií. U týchto detí a dospievajúcich bola priemerná  $C_{max}$  450 ng/ml a dosahovala 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 dostali buď jednorazovú alebo viacnásobnú dávku levocetirizínu v rozmedzí 1,25 mg až 30 mg. Údaje získané z tejto analýzy naznačili, že podávanie 1,25 mg jedenkrát denne deťom vo veku od 6 mesiacov do 5 rokov vyvolá pravdepodobne podobné plazmatické koncentrácie ako u dospelých, ktorí dostávali 5 mg jedenkrát denne.



### *Starší pacienti*

U starších pacientov sú k dispozícii obmedzené farmakokinetické údaje. Po opakovanom perorálnom podávaní dávky 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 mladšími dospelými. Preukázalo sa, že dostupnosť racemického cetirizínu je viac závislá od renálnej funkcie ako od veku. Toto zistenie by malo platiť aj pre levocetirizín, pretože levocetirizín aj cetirizín sú prednostne vylučované močom. Preto sa má dávka levocetirizínu upraviť podľa renálnej funkcie starších pacientov.

### *Pohlavie*

Farmakokinetické výsledky u 77 pacientov (40 mužov, 37 žien) boli hodnotené pre potenciálny vplyv pohlavia. Polčas eliminácie bol trochu kratší u žien ( $7,08 \pm 1,72$  hodín) ako u mužov ( $8,62 \pm 1,84$  hodín); zdá sa však, že klírens po perorálnom podaní upravený 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 predovšetkým obličkami a neexistujú žiadne významné rasové rozdiely v klírense kreatinínu, nepredpokladá sa, že by medzi rasami boli farmakokinetické charakteristiky levocetirizínu rozdielne. Nepozorovali sa žiadne rozdiely vo farmakokinetike racemického cetirizínu v súvislosti s rasou.

### *Porucha funkcie pečene*

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

### 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 obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu, reprodukčnej toxicity, neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

#### Jadro tablety

monohydrát laktózy  
mikrokryštalická celulóza  
glykolát sodného škrobu (typ A)  
koloidný bezvodý oxid kremičitý  
stearát horečnatý

#### Filmotvorná vrstva

hypromelóza 2910/5  
makrogol 6000  
mastenec  
oxid titaničitý (E171).

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

2 roky

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

Uchovávajúte pri teplote do 25 °C. Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

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

Vnútorňý obal: Al/Al blister alebo PVC/Aclar/Al blister alebo PVC/Aclar/PVC/Al blister alebo PVC/PE/PVdC/Al blister.

Vonkajší obal: papierová skladacia škatuľka.

Veľkosť balenia

Veľkosť balenia je 7, 14, 20, 21, 28, 30, 50, 90, 100 filmom obalených tabliet.

Znamená to 1, 2, 3 alebo 4 blistre, každý z nich obsahuje 7 filmom obalených tabliet, v jednej škatuľke spolu s písomnou informáciou pre používateľa alebo 2, 3, 5, 9 alebo 10 blistrov, každý z nich obsahuje 10 filmom obalených tabliet, v jednej škatuľke spolu s písomnou informáciou pre používateľa.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

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

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

Zentiva, k. s., U kabelovny 130, 102 37 Praha 10, Dolní Měcholupy, Česká republika

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

24/0575/09-S

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

Dátum prvej registrácie: 25. septembra 2009

Dátum posledného predĺženia registrácie: 28. júna 2013

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

08/2022