

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Xyzal 5 mg/10 ml perorálny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

1 ml perorálneho roztoku obsahuje 0,5 mg levocetirizínium-dichloridu.

Pomocné látky so známym účinkom:

0,675 mg metylparabénu/ml

0,075 mg propylparabénu/ml

0,4 g tekutého maltitolu/ml

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Perorálny roztok.

Číry a bezfarebný roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Xyzal 5 mg/10 ml perorálny roztok je indikovaný na symptomatickú liečbu alergickej nádchy (vrátane perzistujúcej alergickej nádchy) a urtikárie dospelým a deťom vo veku od 2 rokov.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dospelí a dospievajúci od 12 rokov:

Odporúčaná denná dávka je 5 mg (10 ml roztoku).

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 (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 | 5 mg raz denne |
| Mierne znížená funkcia obličiek | 60 - < 90 | 5 mg raz denne |
| Stredne znížená funkcia obličiek | 30 - < 60 | 5 mg každé 2 dni |
| Závažne znížená funkcia obličiek | 15 - < 30 (nevyžadujúca dialyzačnú liečbu) | 5 mg každé 3 dni |
| Terminálne štádium ochorenia obličiek (ESDR) | < 15 (vyžadujúca 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 6 až 12 rokov:

Odporúčaná denná dávka je 5 mg (10 ml roztoku).

Deti vo veku 2 až 6 rokov:

Odporúčaná denná dávka je 2,5 mg, ktorá sa má podávať v 2 dávkach po 1,25 mg (2,5 ml roztoku dvakrát denne).

Aj keď sú k dispozícii určité klinické údaje u detí vo veku od 6 mesiacov do 12 rokov (pozri časť 4.8, 5.1 a 5.2), tieto údaje nie sú dostatočné na podporu podávania levocetirizínu u dojčiat a batoliat vo veku do 2 rokov (pozri tiež časť 4.4).

Spôsob podávania

Balenie obsahuje perorálnu striekačku. Perorálnou striekačkou sa má odmerať príslušný objem perorálneho roztoku a vyliat' do lyžičky alebo do pohára s vodou. Perorálny roztok sa musí užívať perorálne okamžite po nariedení a môže sa užívať s jedlom alebo bez jedla.

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 prejavia príznaky. 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 používaním 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 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 (vyžadujúcim dialyzačnú liečbu).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

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

Xyzal obsahuje metylparabén a propylparabén, ktoré môžu vyvolať alergické reakcie (prípadne oneskorené).

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

Xyzal obsahuje tekutý maltitol. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami intolerancie fruktózy nesmú užívať tento liek.

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

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

Aj keď sú k dispozícii určité klinické údaje u detí vo veku od 6 mesiacov do 12 rokov (pozri časť 4.8, 5.1 a 5.2), tieto údaje nie sú dostatočné na podporu podávania levocetirizínu u dojčiat a batoliat vo veku do 2 rokov.

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

4.5. Liekové a iné interakcie

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

V štúdií s viacnásobnými dávkami ritonaviru (600 mg dvakrát denne) a cetirizínu (10 mg denne) bol rozsah expozície cetirizínu zvýšený o približne 40 %, zatiaľ čo dispozícia ritonaviru bola nepatrne zmenená (-11 %) ďalším súbežným podávaním 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/neonatólnu toxicitu. Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo 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 opatnosť 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 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 % 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) 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: $\geq 1/100$ až $< 1/10$) po podaní 5 mg levocetirizínu alebo placeba:

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

Ďalej bol pozorovaný menej častý výskyt nežiaducich reakcií (menej časté: $\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$) ako sú asténiá alebo bolesti brucha.

Výskyt sedatívnych nežiaducich reakcií na liek, ako je ospalosť, únavu a asténiu, bol všeobecne pozorovaný častejšie (8,1 %) po 5 mg levocetirizínu ako po užívaní placeba (3,1 %).

Pediatrická populácia

V dvoch placebom kontrovaných štúdiách s pediatrickými pacientmi vo veku 6-11 mesiacov a vo veku od 1 roka do 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. S mierou výskytu 1 % alebo vyššou sa pri levocetirizíne alebo placebe zaznamenala nasledujúca incidenciu nežiaducich reakcií na liek.

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

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

| Preferenčný termín | Placebo (n = 240) | Levocetirizín 5 mg (n = 243) |
|--------------------|-------------------|------------------------------|
| bolesť hlavy | 5 (2,1 %) | 2 (0,8 %) |
| somnolencia | 1 (0,4 %) | 7 (2,9 %) |

Tak ako je uvedené v častiach 4.2 a 4.4 všimnite si, prosím, že hoci sú k dispozícii klinické údaje u detí vo veku 6 mesiacov až 12 rokov uvedené v tejto časti, nemáme dostatočné údaje na podporu podávania lieku u dojčiat a batoliat vo veku menej ako 2 roky.

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 ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10000$), 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 videnia, rozmazané videnie, okulygrácia
- 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 pečenné funkčné testy

Metylparabén a propylparabén môžu vyvolať alergické reakcie (prípadne oneskorené).

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

Štátny ústav pre kontrolu liečiv

Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie

Kvetná 11

SK-825 08 Bratislava

Tel: + 421 2 507 01 206

e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk

Tlačivo na hlásenie podozrenia na nežiaduci účinok lieku je na webovej stránke www.sukl.sk v časti Bezpečnosť liekov/Hlásenie podozrení na nežiaduce účinky liekov

Formulár na elektronické podávanie hlásení: <https://portal.sukl.sk/eskadra/>

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: R06AE09

Mechanizmus účinku

Levocetirizín, (R) enantiomér cetirizínu, je účinný a selektívny antagonist periferých H₁ - receptorov.

Väzbové štúdie odhalili, že levocetirizín má vysokú afinitu k ľudským H₁ - receptorom (K_i = 3,2 nmol/l). Levocetirizín má dvojnásobne vyššiu afinitu ako cetirizín (K_i = 6,3 nmol/l).

Levocetirizín sa uvoľňuje z H₁ - receptorov s polčasom 115 ± 38 min.

Po jednorazovom podaní vykazuje levocetirizín obsadenosť receptora 90 % 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.

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 indukovanej reakcie, v porovnaní s placebom u 14 dospelých pacientov: inhibíciu uvoľnenia VCAM-1, moduláciu cievnej permeability a zníženú 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 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 tachyfyaxie. 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 5 mg levocetirizínu jedenkrát denne počas 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 skúšaníach, zahŕňajúcich pacientov vo veku od 6 do 12 rokov so sezónnou, resp. chronickou alergickou nádchou. V oboch skúšaníach 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 jedincami vo veku 12 až 24 mesiacov 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 taurínom. Proces dealkylácie je primárne sprostredkovaný CYP 3A4, aromatická oxidácia zahŕňa mnohonásobné a/alebo neurčené CYP izofomy. Levocetirizín nemal žiadny vplyv na aktivitu CYP izoenzymov 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 %.

Pediatická populácia

Údaje z pediatickej 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 2-krát vyššie ako hodnoty zaznamenané u zdravých dospelých jedincov v skríženej porovnávacíj štúdií. Priemerná C_{max} bola 450 ng/ml, nastáva priemerne za 1,2 hodiny, na telesnú hmotnosť normalizovaný celkový telový klírens bol o 30 % vyšší, a eliminačný polčas o 24 % kratší u detí a dospievajúcich ako u dospelých. U pediatických pacientov mladších ako 6 rokov sa neuskutočnili cieľené farmakokinetické štúdie. Retrospektívna populačná

farmakokinetická analýza bola prevedená 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 ukázali, že po podaní 1,25 mg jedenkrát denne deťom vo veku od 6 mesiacov do 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 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 dispozícia racemátu 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 u starších pacientov upraviť podľa renálnej funkcie.

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, 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 predovšetkým obličkami a neexistujú žiadne významné rasové rozdiely v klírense kreatinínu, nepredpokladá sa, že by medzi rasami boli farmakokinetické charakteristiky levocetirizínu rozdielne na základe rasy. Nepozorovali sa žiadne rozdiely vo farmakokinetike 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), ktorým bolo podávaných 10 alebo 20 mg racemickej zlúčeniny cetirizínu vo forme jednorazovej dávky, mali 50 % zvýšenie polčasu spolu s 40 % znížením klírnsu v porovnaní so zdravými osobami.

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

trihydrát octanu sodného (na úpravu pH)
kyselina octová 98 % (na úpravu pH)
metylparabén (E218)
propylparabén (E216)
glycerol 85 %
tekutý maltitol (E965)
dihydrát sodnej soli sacharínu
ovocná aróma obsahuje:
 triacetín (E1518)
 benzaldehyd

silica oplodia sladkého pomaranča
vaníln
etylbutyrát
koncentrovaná silica oplodia sladkého pomaranča
izoamylacetát
alylhexanoát
gamma-undekalaktón
cital
geraniol
citronelová silica
tokoferol alfa (E307)
čistená voda

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

Po prvom otvorení: 3 mesiace.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Fľaša (sklo typu III) jantárovej farby, uzavretá bielym polypropylénovým uzáverom bezpečným pre deti v papierovej škatuľke, ktorá tiež obsahuje 10 ml perorálnu striekačku kalibrovanú po 0,25 ml (polyetylén, polystyrén).

Veľkosti balenia: 75 ml, 150 ml a 200 ml.

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 REGISTRÁCI

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

8. REGISTRÁČNÉ ČÍSLO

24/0261/06-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĽŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 21. júna 2006

Dátum posledného predĺženia registrácie: 26. marca 2015

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

12/2022