

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Cezera 5 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține diclorhidrat de levocetirizină 5 mg.

Excipient(ți) cu efect cunoscut:

- lactoză 88,63 mg per comprimat.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Comprimate filmate rotunde, biconvexe, albe, cu margini teșite.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul simptomatic al rinitei alergice (inclusiv rinita alergică persistentă) și urticariei idiopatice cronice la adulți și copii cu vârsta de 6 ani și peste.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste

Doza zilnică recomandată este de 5 mg (1 comprimat filmat).

Vârstnici

La pacienții vârstnici cu insuficiență renală moderată până la severă, se recomandă ajustarea dozei zilnice (vezi mai jos pct. "Insuficiență renală").

Copii și adolescenți

Insuficiență renală:

Intervalul dintre doze trebuie ajustat individual, în raport cu funcția renală. Ajustarea dozei se face așa cum este indicat în tabelul următor. Pentru utilizarea tabelului de dozaj, este necesară estimarea

clearance-ului creatininei pacientului (CL_{cr}) în ml/min. Clearance-ul creatininei se poate calcula pornind de la creatinina serică (mg/dl), folosind următoarea formulă:

$$CL_{cr} = \frac{[140 - \text{vârstă (ani)}] \times \text{greutate (kg)}}{72 \times \text{creatinina serică (mg/dl)}} \quad (\times 0,85 \text{ pentru femei})$$

Ajustările dozei la pacienții cu insuficiență renală sunt următoarele:

Grup	Clearance-ul creatininei (ml/min)	Doze și frecvență
Funcție renală normală	≥ 80	1 cp o dată pe zi
Insuficiență renală ușoară	50 – 79	1 cp o dată pe zi
Insuficiență renală moderată	30 – 49	1 cp o dată la 2 zile
Insuficiență renală severă	< 30	1 cp o dată la 3 zile
Boală renală în stadiul terminal-pacienți care necesită dializă	< 10	Contraindicat

La copii și adolescenți cu insuficiență renală, doza trebuie ajustată individual în funcție de clearance-ul renal al pacientului și de greutatea corporală. Nu există date privind copiii cu insuficiență renală.

Insuficiență hepatică

La pacienții care prezintă numai insuficiență hepatică nu este necesară ajustarea dozei. La pacienții cu insuficiență hepatică și insuficiență renală, se recomandă ajustarea dozei (vezi mai sus pct. “Insuficiență renală”).

Copii și adolescenți

Copii cu vârsta între 6 și 12 ani

Doza zilnică recomandată este de 5 mg (1 comprimat filmat).

Comprimatele filmate disponibile până în prezent nu permit ajustarea dozelor pentru copiii cu vârsta între 2 și 6 ani. În cazul acestora este recomandată utilizarea formelor farmaceutice de levocetirizină adaptate utilizării la copii și adolescenți.

Mod de administrare

Comprimatul filmat trebuie administrat pe cale orală, înghițit întreg, cu lichid și poate fi administrat cu sau fără alimente. Se recomandă să se administreze doza zilnică în priză unică.

Durata administrării

Rinita alergică intermitentă (cu durată de mai puțin de 4 zile pe săptămână sau mai puțin de 4 săptămâni pe an) trebuie tratată în conformitate cu evoluția bolii și antecedentele sale; tratamentul poate fi întrerupt dacă simptomele dispar și apoi reluat la reparația simptomelor. În caz de rinită alergică persistentă (cu durată mai mare de 4 zile/săptămână sau mai mare de 4 săptămâni pe an), tratamentul continuu poate fi propus pacientului în timpul perioadei de expunere la alergeni.

Există experiență clinică cu utilizarea levocetirizinei pentru o perioadă de tratament de cel puțin 6 luni. Pentru urticaria cronică și rinita alergică cronică, experiența clinică se extinde până la un an pentru cetirizină, sub formă racemică.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la levocetirizină, cetirizină, hidroxizină, la oricare alți derivați de piperazină sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Insuficiență renală severă, cu un clearance al creatininei sub 10 ml/min.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Se recomandă precauție în cazul administrării concomitente de alcool (vezi pct. 4.5).

Se recomandă precauție la pacienții cu factori predispozanți de retenție urinară (de exemplu, leziune a măduvei spinării, hiperplazie de prostată) deoarece levocetirizina poate crește riscul de retenție urinară.

Se recomandă precauție la pacienții cu epilepsie și la pacienții cu risc de convulsii, deoarece levocetirizina poate provoca agravarea convulsiilor.

Rezultatul testelor alergice cutanate este inhibat de antihistaminice, de aceea este necesară o perioadă de pauză terapeutică de 3 zile, înainte de efectuarea acestor teste.

Pruritul poate apărea atunci când tratamentul cu levocetirizină este întrerupt, chiar dacă aceste simptome nu au fost prezente înainte de inițierea tratamentului. Simptomele se pot rezolva spontan. În unele cazuri, simptomele pot fi intense și pot necesita reluarea tratamentului. Simptomele ar trebui să dispară la reluarea tratamentului.

Copii și adolescenți

La copiii cu vârsta sub 6 ani nu se recomandă utilizarea levocetirizinei sub formă de comprimate filmate, deoarece comprimatele filmate nu permit ajustarea dozei în mod adecvat. În cazul acestora este recomandată utilizarea formelor farmaceutice de levocetirizină adaptate copiilor.

Acest medicament conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile medicamentoase cu levocetirizină (inclusiv studii cu inductori ai CYP3A4); studiile cu forma racemică – cetirizină – au demonstrat că nu există interacțiuni, efecte adverse relevante din punct de vedere clinic (la administrarea concomitentă cu antipirină, azitromicină, cimetidină, diazepam, eritromicină, glipizidă, ketoconazol, și pseudoefedrină). Într-un studiu cu doze multiple efectuat cu teofilină (400 mg o dată pe zi) a fost observată o ușoară scădere a clearance-ului cetirizinei (16%) în timp ce valoarea teofilinei nu a fost afectată de administrarea concomitentă de cetirizină. Într-un studiu cu administrare de doze repetate de ritonavir (600 mg de două ori pe zi) și cetirizină (10 mg pe zi), valoarea expunerii la cetirizină a crescut cu aproximativ 40%, în timp ce distribuția ritonavir a fost ușor modificată (-11%) în timpul administrării concomitente de cetirizină.

Gradul absorbției levocetirizinei nu este influențat de alimente, deși viteza absorbției este scăzută.

La pacienții sensibili, administrarea concomitentă de cetirizină sau levocetirizină și alcool etilic sau deprimante ale sistemului nervos central (SNC) pot determina scăderi suplimentare ale vigilenței și afectarea performanțelor.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date sau datele sunt limitate (mai puțin de 300 de rezultate obținute din sarcini) privind utilizarea levocetirizinei la femeile gravide. Cu toate acestea, pentru cetirizină, derivatul racemic al levocetirizinei, o cantitate mare de date (rezultate de la peste 1000 de sarcini) de la femeile gravide nu indică toxicitate malformativă sau fetoneonatală. Studiile la animale nu au evidențiat efecte dăunătoare directe sau indirecte asupra sarcinii, dezvoltării embrionare/fetale, nașterii sau dezvoltării post-natale (vezi pct. 5.3).

Utilizarea levocetirizinei poate fi luată în considerare în timpul sarcinii, în caz de necesitate.

Alăptarea

S-a demonstrat că cetirizina, derivatul racemic al levocetirizinei, este excretată în laptele uman. Prin urmare, este probabilă și excreția levocetirizinei în laptele uman. Reacțiile adverse asociate cu levocetirizina pot fi observate la sugarii alăptați la sân. Prin urmare, este necesară prudență atunci când se prescrie levocetirizină la femeile care alăptează.

Fertilitatea

Pentru levocetirizină nu sunt disponibile date clinice.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Studiile clinice comparative nu au dovedit că levocetirizina, în dozele recomandate, afectează vigilența, reactivitatea sau capacitatea de a conduce vehicule.

Totuși, unii pacienți pot prezenta somnolență, fatigabilitate și astenie în urma tratamentului cu levocetirizină. Din această cauză, pacienții care intenționează să conducă vehicule, să desfășoare activități potențial periculoase sau să folosească utilaje, trebuie să ia în considerare răspunsul lor la tratamentul medicamentos.

4.8 Reacții adverse

Studii clinice

Adulți și adolescenți cu vârsta peste 12 ani

În studiile clinice la femei și bărbați având vârsta cuprinsă între 12 și 71 de ani, 15,1% dintre pacienții cărora li s-a administrat levocetirizină 5 mg au prezentat cel puțin o reacție adversă la medicament, în comparație cu 11,3% la pacienții tratați cu placebo. 91,6 % din aceste reacții adverse la medicament au fost ușoare până la moderate.

În studiile clinice terapeutice, rata de retragere din studiu datorită reacțiilor adverse a fost de 1% (9/935) în grupul tratat cu levocetirizină 5 mg și 1,8 % (14/771) în grupul tratat cu placebo.

Studiile clinice terapeutice cu levocetirizină au inclus 935 pacienți în tratament cu doza zilnică recomandată de 5 mg. Pe baza datelor colectate din aceste studii, a fost raportată următoarea incidență a reacțiilor adverse cu frecvența de 1% sau mai mare (frecvențe: $\geq 1/100$, $<1/10$) la tratament cu levocetirizină 5 mg sau placebo:

Termen preferat (WHOART)	Placebo (n = 771)	Levocetirizină 5 mg (n = 935)
Cefalee	25 (3.2%)	24 (2.6%)
Somnolență	11 (1.4%)	49 (5.2%)
Xerostomie	12 (1.6%)	24 (2.6%)
Fatigabilitate	9 (1.2%)	23 (2.5%)

În plus, au fost observate reacții adverse mai puțin frecvente (mai puțin frecvente: $\geq 1/1000$, $<1/100$) cum sunt astenia și durerile abdominale.

Incidența reacțiilor adverse de tip sedativ cum sunt: somnolență, fatigabilitate și astenie, a fost mai mare (8,1 %) în grupul tratat cu levocetirizină 5 mg, comparativ cu grupul tratat cu placebo (3,1%).

Copii și adolescenți

În două studii controlate cu placebo copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6-11 luni și 1 an, până la mai puțin de 6 ani, 159 subiecți au fost expuși la levocetirizină, în doză de 1,25 mg pe zi, timp de 2 săptămâni și, respectiv 1,25 mg, de două ori pe zi,. A fost raportată următoarea incidență a reacțiilor adverse la medicament, cu o frecvență de 1% sau mai mare, la levocetirizină sau placebo.

Sisteme de organe Termen preferat	Placebo (n = 83)	Levocetirizină (n = 159)
Tulburări gastro-intestinale		
Diaree	0	3 (1,9%)
Vărsături	1 (1,2%)	1 (0,6%)
Constipație	0	2 (1,3%)
Tulburări ale sistemului nervos		
Somnolență	2 (2,4%)	3 (1,9%)
Tulburări psihice		
Tulburări ale somnului	0	2 (1-3%)

La copii cu vârsta cuprinsă între 6-12 ani s-au efectuat studii dublu orb, controlate cu placebo, în care 243 de copii au fost expuși la 5 mg levocetirizină pe zi, pentru perioade variabile, de la mai puțin de 1 săptămână până la 13 săptămâni de tratament. A fost raportată următoarea incidență a reacțiilor adverse la medicament, cu frecvența de 1% sau mai mare, la levocetirizină sau placebo.

Termen preferat	Placebo (n = 240)	Levocetirizină 5 mg (n = 243)
Cefalee	5 (2,1%)	2 (0,8%)
Somnolență	1 (0,4%)	7(2,9%)

Perioada după punerea pe piață:

Reacțiile adverse din perioada după punerea pe piață sunt exprimate în funcție de sisteme de organe și frecvență. În funcție de frecvența, RA sunt definite ca: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ la $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ la $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ la $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$); cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile).

	Cu frecvență necunoscută
--	--------------------------

Tulburări ale sistemului imunitar	reacții de hipersensibilitate, inclusiv anafilaxie
Tulburări metabolice și de nutriție	creșterea apetitului alimentar
Tulburări psihice	agresivitate, agitație, halucinații, depresie, insomnie, ideeație suicidară, coșmaruri
Tulburări ale sistemului nervos	convulsii, parestezie, amețeli, sincopă, tremor, disgeuzie
Tulburări oculare	tulburări vizuale, vedere încetoșată, mișcări oculogire
Tulburări acustice și vestibulare	vertij
Tulburări cardiace	palpitații, tahicardie
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	dispnee
Tulburări gastro-intestinale	greață, vărsături, diaree
Tulburări hepatobiliare	hepatită
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	angioedem, erupție cutanată provocată de medicament, prurit, erupție cutanată tranzitorie, urticarie
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	mialgie, artralgie
Tulburări renale și ale căilor urinare	disurie, retenție urinară
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	edem
Investigații diagnostice	creșterea greutateii corporale, valori anormale ale testelor funcției hepatice

Descriere a reacțiilor adverse selectate

După întreruperea tratamentului cu levocetirizină, a fost raportat prurit.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.
 Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
 Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
 București 011478- RO
 Tel: + 4 0757 117 259
 Fax: +4 0213 163 497
 e-mail: adr@anm.ro.

4.9 Supradozaj

Simptome

La adulți, simptomele supradozajului pot include somnolență. La copii, inițial poate apărea agitație și neliniște, urmate de somnolență.

Tratamentul supradozajului

Nu există un antidot specific cunoscut pentru levocetirizină.

În caz de supradozaj, se recomandă tratament simptomatic sau de susținere a funcțiilor vitale. La scurt timp după ingestia comprimatelor, poate fi luat în considerare lavajul gastric. Hemodializa nu este eficientă pentru eliminarea levocetirizinei.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antihistaminice de uz sistemic, derivați de piperazină, codul ATC: R06AE09.

Mecanism de acțiune

Levocetirizina, enantiomerul (R) al cetirizinei, este un antagonist potent și selectiv al receptorilor H1 periferici.

Studiile de afinitate au arătat că levocetirizina are o afinitate mare pentru receptorii H1 la om ($K_i = 3,2$ nmol/l). Levocetirizina are o afinitate de 2 ori mai mare decât cetirizina ($K_i = 6,3$ nmol/l). Disocierea levocetirizinei de receptorii H1 are un timp de înjumătățire de 115 ± 38 min. După administrarea unei doze unice, levocetirizina prezintă o ocupare de 90% a receptorilor după 4 ore și de 57% după 24 de ore.

Studiile farmacodinamice la voluntari sănătoși au demonstrat că levocetirizina are o activitate comparabilă cu a cetirizinei la jumătate din doza recomandată, atât la nivel cutanat cât și al mucoasei nazale.

Efecte farmacodinamice

Acțiunea farmacodinamică a levocetirizinei a fost evaluată în studii clinice controlate, randomizate: Într-un studiu în care s-au comparat efectele obținute cu levocetirizină 5 mg, desloratadină 5 mg și placebo asupra erupțiilor cutanate papulo-eritematoase induse de histamină, tratamentul cu levocetirizină a determinat o scădere semnificativă a manifestărilor cutanate care a fost maximă în primele 12 ore și a durat 24 de ore ($p < 0,001$) comparativ cu placebo și desloratadină.

Debutul acțiunii levocetirizinei 5 mg în controlul simptomelor induse de polen a fost observat la o oră după administrarea medicamentului în cadrul studiilor placebo-controlate utilizând modelul camerelor de provocare alergică.

Studiile *in vitro* (camere Boyden și tehnici cu straturi celulare) au arătat că levocetirizina inhibă migrarea transendotelială a eozinofilelor indusă de eotaxină, atât prin celulele pulmonare cât și dermice. Un studiu experimental de farmacodinamică *in vivo* (tehnica camerei cutanate) a arătat prezența a trei efecte inhibitorii principale ale levocetirizinei 5 mg în primele 6 ore ale reacției induse de polen, comparativ cu placebo, la 14 pacienți adulți: inhibarea eliberării VCAM-1, modularea permeabilității vasculare și scăderea recrutării eozinofilelor.

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea și siguranța levocetirizinei au fost demonstrate în mai multe studii clinice dublu-orb, placebo-controlate, efectuate la pacienți adulți care sufereau de rinită alergică sezonieră, rinită alergică

perenă sau rinită alergică persistentă. Prin câteva studii a fost demonstrat faptul că levocetirizina ameliorează în mod semnificativ simptomele de rinită alergică, inclusiv cu obstrucția nazală.

Un studiu clinic cu durata de 6 luni la 551 pacienți adulți (incluzând 276 pacienți tratați cu levocetirizină) cu rinită alergică persistentă (simptome prezente 4 zile pe săptămână pentru cel puțin 4 săptămâni consecutive) și sensibili la praful de casă și polenul florilor, a demonstrat că doza de 5 mg levocetirizină a fost clinic și statistic semnificativ mult mai puternică decât placebo în ameliorarea simptomelor rinitei alergice pe întreaga durată a studiului, fără nici un fel de tahifilaxie. Pe durata întregului studiu, levocetirizina a îmbunătățit semnificativ calitatea vieții pacienților.

Într-un studiu clinic placebo-controlat care a inclus 166 de pacienți suferind de urticarie cronică idiopatică, 85 de pacienți au fost tratați cu placebo iar 81 cu levocetirizină 5 mg o dată pe zi timp de șase săptămâni. Tratamentul cu levocetirizină a dus la o scădere semnificativă a severității pruritului în prima săptămână și pe toată durata tratamentului față de placebo. De asemenea, levocetirizina a produs o îmbunătățire semnificativă a calității vieții din punct de vedere al stării de sănătate față de placebo, conform evaluării prin intermediul Indexului dermatologic al calității vieții.

Urticaria cronică idiopatică a fost studiată ca model pentru sindroamele urticariene. Datorită faptului că eliberarea histaminei reprezintă un factor causal în afecțiunile urticariene, se așteaptă ca levocetirizina să fie eficace și în vindecarea altor sindroame urticariene, în plus față de urticaria cronică idiopatică.

Examenul ECG nu a arătat efecte relevante ale levocetirizinei asupra intervalului QT.

Copii și adolescenți

La copii siguranța și eficacitatea levocetirizinei au fost analizate în câteva studii clinice, placebo-controlate, efectuate la pacienți cu vârsta între 6 și 12 ani cu rinită alergică sezonieră și perenă. În ambele studii, levocetirizina a ameliorat în mod semnificativ simptomele și a îmbunătățit calitatea vieții din punct de vedere al stării de sănătate.

La copiii cu vârsta sub 6 ani, siguranța clinică a fost stabilită prin câteva studii clinice pe termen scurt sau îndelungat:

- un studiu clinic la 29 copii cu vârsta de 2 până la 6 ani cu rinită alergică, care au fost tratați cu levocetirizină 1,25 mg de două ori pe zi, timp de 4 săptămâni
- un studiu clinic la 114 copii cu vârsta de 1 până la 5 ani cu rinită alergică sau urticarie cronică idiopatică au fost tratați cu levocetirizină 1,25 mg de două ori pe zi, timp de 2 săptămâni
- un studiu clinic la 45 copii cu vârsta de 6 până la 11 luni cu rinită alergică sau urticarie cronică au fost tratați cu levocetirizină 1,25 mg o dată pe zi, timp de 2 săptămâni
- un studiu clinic pe termen îndelungat (18 luni) la 255 copii cu vârsta de 12 până la 24 luni cu rinită atopică tratată cu levocetirizină.

Profilul de siguranță a fost similar celui observat în studiile pe termen scurt efectuate la copiii cu vârstă de 1 până la 5 ani.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Parametrii farmacocinetici ai levocetirizinei sunt liniari, independenți de doză și timp, cu variabilitate individuală mică. Profilul farmacocinetic este identic, atât când este administrat ca simplu enantiomer sau ca cetirizină. În timpul proceselor de absorbție și eliminare nu apare transformarea chirală.

Absorbție

După administrarea orală, levocetirizina este absorbită rapid și în proporție mare. Concentrația plasmatică maximă este atinsă la 0,9 ore după administrare. Starea de echilibru este atinsă după două zile. Concentrațiile plasmatiche maxime sunt de 270 ng/ml și 308 ng/ml, după administrarea unei doze unice, respectiv după doze repetate, de 5 mg o dată pe zi. Gradul absorbției este independent de doză

și nu este modificat de ingestia de alimente, însă concentrația plasmatică maximă este scăzută și obținerea ei întârziată.

Distribuție

La om nu sunt disponibile date privind distribuția tisulară sau trecerea levocetirizinei prin bariera hemato-encefalică. La șobolani și câini, cele mai mari concentrații tisulare au fost identificate în ficat și rinichi, iar cele mai mici la nivelul sistemului nervos central.

Levocetirizina se leagă în proporție de 90% de proteinele plasmatică. Distribuția levocetirizinei este limitată, având un volum aparent de distribuție de 0,4 l/kg.

Metabolizare

Proporția metabolizării levocetirizinei la om reprezintă sub 14% din doza administrată și, de aceea, diferențele rezultate din polimorfismul genetic sau administrarea concomitentă de inhibitori enzimatici se așteaptă a fi neglijabile. Calea metabolică include oxidarea aromatică, N- și O-dezalchilarea și conjugarea cu taurina. Calea dezalchilării este mediată în principal de către CYP 3A4, în timp ce oxidarea aromatică implică izoenzime CYP multiple și/sau neidentificate. Levocetirizina nu are efect asupra activității izoenzimelor CYP: 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 și 3A4, la concentrații mult peste concentrațiile plasmatică maxime atinse după administrarea unei doze orale de 5 mg.

Datorită metabolizării limitate și absenței potențialului metabolic inhibitor, este puțin probabilă interacțiunea levocetirizinei cu alte substanțe sau viceversa.

Eliminare

Timpul de înjumătățire plasmatică la adulți este de $7,9 \pm 1,9$ ore. Timpul de înjumătățire prin eliminare este mai mic la copii. Clearance-ul total aparent mediu este de 0,63 ml/min și kg. Calea principală de excreție a levocetirizinei și metaboliților săi este cea urinară, reprezentând 85,4% din doză. Excreția prin fecale reprezintă 12,9 % din doză. Levocetirizina este excretată atât prin filtrare glomerulară, cât și prin secreție tubulară activă.

Grupe speciale de populație

Insuficiență renală

Clearance-ul total aparent al levocetirizinei este corelat cu clearance-ul creatininei. De aceea, la pacienții cu insuficiență renală moderată și severă, se recomandă ajustarea intervalului dintre dozele de levocetirizină, în funcție de clearance-ul creatininei. La pacienții cu formă finală anurică de boală renală, clearance-ul total este scăzut cu aproximativ 80%, comparativ cu subiecții normali. Cantitatea de levocetirizină îndepărtată în cursul unei proceduri standard de hemodializă cu durată de 4 ore, a fost < 10 %.

Copii și adolescenți

Rezultatele unui studiu privind farmacocinetica, în care s-a administrat o doză orală unică de 5 mg levocetirizină la 14 copii cu vârsta cuprinsă între 6 și 11 ani, cu greutate corporală cuprinsă între 20 și 40 kg, au arătat că valorile C_{max} și ASC au fost de aproximativ 2 ori mai mari decât cele raportate la adulții sănătoși, determinate într-un studiu încrucișat comparativ. Valorile medii ale C_{max} au fost de 450 ng/ml, apărute într-un interval mediu de 1,2 ore; clearance-ul total (valori normalizate la greutatea corporală), a fost cu 30% mai mare, iar timpul de înjumătățire prin eliminare a fost cu 24% mai scurt la copii decât la adulți. Nu au fost efectuate studii specifice privind farmacocinetica la copii cu vârsta sub 6 ani. A fost efectuată o analiză retrospectivă populațională privind farmacocinetica la 324 subiecți (181 copii cu vârsta cuprinsă între 1 și 5 ani, 18 copii cu vârsta cuprinsă între 6 și 11 ani, și 124 adulți cu vârsta cuprinsă între 18 și 55 ani) care au primit doze unice sau multiple de levocetirizină de 1,25 mg până la 30 mg. Rezultatele acestei analize au indicat faptul că administrarea unei doze de levocetirizină de 1,25 mg o dată pe zi la copiii cu vârsta cuprinsă între 6 luni și 5 ani se așteaptă să determine concentrații plasmatică similare unei doze unice de 5 mg administrată la adulți.

Vârșnici

La vârstnici nu există suficiente date privind farmacocinetica. După administrarea orală repetată a unei doze unice de levocetirizină de 30 mg timp de 6 zile la 9 vârstnici (cu vârsta cuprinsă între 65–74 ani), valoarea clearance-ului total a fost mai scăzută cu aproximativ 33% comparativ cu adulții mai tineri. S-a arătat că dispoziția de cetirizină racemică este dependentă mai ales de funcția renală, decât de vârstă. Aceste rezultate ar putea fi extrapolate și la levocetirizină, deoarece levocetirizina și cetirizina sunt ambele excretate în principal renal. Prin urmare, la pacienții vârstnici, doza de levocetirizină trebuie ajustată în concordanță cu funcția renală.

Sex

Rezultatele unui studiu privind farmacocinetica la 77 pacienți (40 bărbați, 37 femei) au fost evaluate privind efectul potențial în funcție de sexul pacienților. Timpul de înjumătățire a fost ușor mai scurt la femei ($7,08 \pm 1,72$ ore) decât la bărbați ($8,62 \pm 1,84$ ore); cu toate acestea, clearance-ul (valori normalizate la greutatea corporală) unei doze administrate pe cale orală la femei ($0,67 \pm 0,16$ ml/min/kg greutate corporală) pare comparabil cu cel al bărbaților ($0,59 \pm 0,12$ ml/min/kg greutate corporală). La bărbații și femeile cu funcție renală normală, sunt necesare aceleași doze zilnice și intervale de dozare.

Rasă

Nu a fost studiată influența rasei asupra eficacității levocetirizinei. Deoarece levocetirizina este în principal excretată pe cale renală și nu există diferențe importante din punct de vedere al clearance-ului creatininei în funcție de rasă, nu sunt de așteptat nici diferențe ale caracteristicilor farmacocinetice în funcție de rasă. Nu au fost observate diferențe ale farmacocineticii formei racemice a cetirizinei în funcție de rasă.

Insuficiență hepatică

Nu au fost studiate caracteristicile farmacocinetice ale levocetirizinei la pacienții cu disfuncție hepatică. La pacienții cu boli cronice hepatice (ciroză hepatocelulară, colestatică și biliară) la care s-au administrat 10 sau 20 mg de amestec racemic de cetirizină sub formă de doză unică, s-a constatat o prelungire cu 50% a timpului de înjumătățire și o scădere cu 40% a clearance-ului, comparativ cu subiecții sănătoși.

Relația farmacocinetică/farmacodinamică

Acțiunea asupra reacțiilor cutanate induse de histamină nu este corelată cu concentrația plasmatică.

5.3. Date preclinice de siguranță

Datele preclinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale privind evaluarea siguranței farmacologice, toxicitatea după doze repetate, toxicitatea asupra funcției de reproducere, genotoxicitatea sau potențialul carcinogen.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu:

Lactoză monohidrat

Celuloză microcristalină

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Stearat de magneziu

Film:

Lactoză monohidrat

Hipromeloză 6cP

Dioxid de titan (E 171)

Macrogol 3000
Triacetină

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Aceste medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere (PVC-PVDC/Al): cutie cu 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 60, 90, 98 și 100 comprimate filmate.
(blistere a câte 7 sau 10 comprimate filmate).

Blistere (OPA-Al-PVC/Al): cutie cu 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 60, 90, 98 și 100 comprimate filmate.
(blistere a câte 7 sau 10 comprimate filmate).

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Krka, d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6 8501 Novo mesto
Slovenia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

5452/2013/01-22

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Martie 2013

Data ultimei reînnoiri a autorizației:

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Noiembrie 2020