

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Xyzal 5 mg, comprimate filmate

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un comprimat filmat conține diclorhidrat de levocetirizină 5 mg.

Excipient cu efect cunoscut: fiecare comprimat filmat conține lactoză monohidrat 63,5 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat.

Comprimate filmate ovale, de culoare albă până la aproape albă, marcate cu logo "Y" pe una dintre fețe.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Xyzal este indicat în tratamentul simptomatic al rinitei alergice (inclusiv rinita alergică persistentă) și al urticariei.

#### 4.2 Doze și mod de administrare

##### Doze

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

Vârstnici: datele nu sugerează că este necesară reducerea dozei la subiecții vârstnici, cu condiția ca funcția renală să fie normală.

##### *Insuficiență renală*

Intervalul dintre doze trebuie ajustat individual, în raport cu funcția renală (RFGe – Rata de Filtrare Glomerulară estimată). Ajustarea dozei se face așa cum este indicat în tabelul următor.

Ajustările dozei la pacienții cu insuficiență renală sunt următoarele:

<u>Grup</u>	<u>RFGe</u>	<u>Doză și frecvență</u>
<u>Funcție renală normală</u>	$\geq 90$	5 mg (1 comprimat) o dată pe zi
<u>Funcție renală ușor scăzută</u>	$60 - < 90$	5 mg (1 comprimat) o dată pe zi
<u>Funcție renală scăzută moderat</u>	$30 - < 60$	<u>5 mg (1 comprimat) o dată la 2 zile</u>
<u>Funcție renală scăzută sever</u>	<u>15 - &lt; 30 (nu necesită dializă)</u>	<u>5 mg (1 comprimat) o dată la 3 zile</u>
<u>Boală renală în stadiul terminal</u>	<u>&lt; 15 (necesită dializă)</u>	<u>Tratament contraindicat</u>

Pacienți cu 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 “Pacienți cu insuficiență renală”).

*Copii și adolescenți*

Forma de comprimat nu trebuie utilizată la copii cu vârsta sub 6 ani, deoarece nu permite ajustările necesare ale dozei. Pentru această grupă de vârstă există forme farmaceutice adecvate.

Levocetirizina nu trebuie să fie administrată la copii cu vârsta sub 2 ani.

Copii cu vârsta între 6 și 12 ani: Doza zilnică recomandată este de 5 mg (1 comprimat filmat).

Adolescenți în vârstă de 12 ani și peste: Doza zilnică recomandată este de 5 mg (1 comprimat).

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

Mod de administrare

Levocetirizina trebuie administrată pe cale orală și poate fi administrată cu sau fără alimente.

Comprimatele filmate trebuie înghițite întregi, cu o cantitate suficientă de lichid.

Durata de administrare:

Rinita alergică intermitentă (simptome persistente mai puțin de 4 zile pe săptămână sau pe o perioadă mai scurtă 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 cazul rinitei alergice persistente (simptome persistente mai mult de 4 zile pe săptămână și pe o perioadă mai lungă de 4 săptămâni pe an), pacientului i se poate propune tratamentul continuu în cursul perioadei de expunere la alergeni. Există experiență clinică în utilizarea levocetirizinei pentru perioade de tratament de cel puțin 6 luni. Pentru urticaria cronică și rinita alergică cronică, experiența clinică în utilizarea cetirizinei (racemat) se extinde până la un an.

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă, la hidroxizină, la orice derivați de piperazină sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Pacienții cu boală renală în stadiu terminal cu Rata Filtrării Glomerulare estimată (RFG<sub>e</sub>) sub 15 ml/min (care necesită dializă).

#### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Se recomandă precauție la ingestia concomitentă de alcool etilic (vezi pct. 4.5).

Trebuie manifestată precauție la pacienții cu factori predispozanți pentru retenție urinară (de ex. leziuni ale măduvei spinării, hiperplazia prostatei), deoarece levocetirizina poate crește riscul de retenție urinară.

Trebuie manifestată precauție la pacienții cu epilepsie și pacienții cu risc de convulsii deoarece levocetirizina poate cauza agravarea convulsiilor.

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.

##### Copii și adolescenți

Utilizarea formei de comprimat filmat nu se recomandă la copiii cu vârsta sub 6 ani, deoarece această formă nu permite ajustarea adecvată a dozei. Se recomandă să se utilizeze forme farmaceutice adecvate vârstei.

#### **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 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 metabolizarea teofilinei nu a fost afectată de administrarea concomitentă de cetirizină. Într-un studiu cu doze multiple efectuat cu ritonavir (600 mg de două ori pe zi) și cetirizină (10 mg zilnic), gradul expunerii la cetirizină a crescut cu aproape 40%, în timp ce metabolizarea ritonavirului a fost ușor modificată (-11%) în urma administrării concomitente de cetirizină.

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

Administrarea concomitentă de cetirizină sau levocetirizină și alcool etilic, sau a altor medicamente ce deprimă sistemul nervos central (SNC) poate cauza reduceri suplimentare ale stării de alertă și afectarea performanței, deși s-a arătat că forma racemică a cetirizinei nu potențează efectul alcoolului etilic (niveluri sanguine de 0,5 g/l).

#### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

##### Sarcina

Sunt disponibile date limitate (date colectate prospectiv în mai puțin de 300 de cazuri de rezultate ale sarcinii) și acestea nu indică nicio toxicitate malformativă, nici toxicitate fetoneonatală a levocetirizinei

cu o relație cauzală. Studiile la animale nu au evidențiat efecte dăunătoare directe sau indirecte asupra sarcinii, dezvoltării embrionare/fetale, nașterii sau dezvoltării post-natale. Se recomandă prescrierea cu precauție a medicamentului la gravide.

#### Alăptarea

Deși nu există date referitoare la excreția levocetirizinei în laptele uman, este de așteptat să fie excretată în acesta, întrucât cetirizina este excretată în laptele uman. Reacțiile adverse asociate cu levocetirizina pot fi observate la sugarii alăptați.

Se recomandă prescrierea cu precauție a medicamentului femeilor care alăptează.

#### Fertilitatea

Nu sunt disponibile date clinice privind fertilitatea, nici nu există date la animale privind efectul levocetirizinei asupra fertilității.

### **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 sau de a folosi utilaje. Totuși, unii pacienți pot prezenta somnolență, oboseală 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 copii 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 evenimentelor 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 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:

<b>Termen preferat/Simptom (WHOART)</b>	<b>Placebo (n=771)</b>	<b>Levocetirizină 5 mg (n=935)</b>
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 dureri abdominale.

Incidența reacțiilor adverse de tip sedativ cum sunt: somnolență, fatigabilitate și astenie, a fost mult 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 placebo-controlate la pacienți cu vârsta cuprinsă între 6 și 11 luni și între 1 an și mai puțin de 6 ani, 159 de subiecți au fost expuși la cetirizină în doză de 1,25 mg/zi timp de 2 săptămâni și, respectiv, de 1,25 mg de două ori pe zi. Următoarea incidență a reacțiilor adverse medicamentoase a fost raportată la rate de 1% sau mai mari, în cursul tratamentului cu levocetirizină sau placebo.

Clasa de organe și sisteme și termenul preferat	Placebo (n=83)	Levocetirizină (n=159)
<b>Tulburări gastro-intestinale</b>		
Diaree	0	3 (1,9%)
Vomă	1 (1,2%)	1 (0,6%)
Constipație	0	2 (1,3%)
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>		
Somnolență	2 (2,4%)	3 (1,9%)
<b>Tulburări psihiatrice</b>		
Tulburări ale somnului	0	2 (1,3%)

La copii cu vârsta cuprinsă între 6 și 12 ani au fost efectuate studii dublu-orb, placebo-controlate, în care 243 de copii au fost expuși zilnic la 5 mg levocetirizină perioade variabile, de la mai puțin de 1 săptămână și până la 13 săptămâni. Următoarea incidență a reacțiilor adverse a fost raportată în proporție de 1% sau mai mare pentru 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 %)

### Experiență post-autorizare

În plus față de reacțiile adverse raportate în studiile clinice și enumerate anterior, din experiența de după punerea pe piață a medicamentului au fost raportate următoarele reacții adverse. Sunt insuficiente date pentru a susține o estimare a incidenței lor în populația de tratat.

- Tulburări ale sistemului imunitar: hipersensibilitate, inclusiv anafilaxie.
- Tulburări metabolice și de nutriție: creșterea apetitului.
- Tulburări psihice: agresivitate, agitație, halucinații, depresie, insomnie, ideație suicidară, coșmar.
- Tulburări ale sistemului nervos: convulsii, parestezii, amețeli, sincopă, tremor, disgeuzie.
- Tulburări acustice și vestibulare: vertij.
- Tulburări oculare: tulburări vizuale, vedere încețoșată, mișcări oculogire
- Tulburări cardiace: palpitații, tahicardie.
- Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale: dispnee.
- Tulburări gastro-intestinale: greață, vomă.

- Tulburări hepatobiliare: hepatită.
- Tulburări renale și urinare: disurie, retenție urinară.
- Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat: edem angioneurotic, erupție cutanată provocată de medicament, prurit, erupție cutanată tranzitorie, urticarie.
- Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv: mialgie.
- Tulburări generale și la nivelul locului de administrare: edem.
- Investigații diagnostice: creșterea greutateii corporale, valori anormale ale testelor funcției hepatice.

#### Descrierea reacțiilor adverse selectate

Pruritul a fost raportat la un număr foarte mic de pacienți, după întreruperea tratamentului cu levocetirizină.

#### 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 la

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro).

Website: [www.anm.ro](http://www.anm.ro)

## **4.9 Supradozaj**

### ***Simptomatologie***

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

### ***Abordare terapeutică***

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 medicamentului, 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 H<sub>1</sub> periferici.

Studiile de afinitate au arătat că levocetirizina are o afinitate mare pentru receptorii H<sub>1</sub> la om (K<sub>i</sub> = 3,2 nmol/l). Levocetirizina are o afinitate de 2 ori mai mare decât cetirizina (K<sub>i</sub> = 6,3 nmol/l). Disocierea

levocetirizinei de receptorii H<sub>1</sub> are un timp de înjumătățire de  $115 \pm 38$  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 induse de histamină, tratamentul cu levocetirizină a determinat o reducere semnificativă a 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 alergenică.

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.

Modele animale *in vivo* și *ex vivo* nu au demonstrat vreun efect semnificativ asupra activității colinergice sau serotoninergice. În studii clinice, totuși, gura uscată a fost mai frecventă la levocetirizină decât la placebo. Studiile de legare la receptori efectuate *in vitro* nu au arătat nici o afinitate măsurabilă pentru alți receptori în afară de cei H<sub>1</sub>. Studiile autoradiografice cu levocetirizină radiomarcată la șobolan au demonstrat o penetrare neglijabilă în creier. Experimente *ex vivo* realizate la șoarece au arătat că levocetirizina administrată sistemic nu ocupă semnificativ receptorii H<sub>1</sub> cerebrali.

Un studiu experimental de farmacodinamică *in vivo* (tehnica camerei cutanate) a arătat prezența a 3 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.

Eficacitatea și siguranța levocetirizinei au fost demonstrate la pacienți adulți prin câteva studii clinice dublu-orb, placebo-controlate, efectuate la pacienți care sufereau de rinită alergică sezonieră, rinită alergică perenă sau rinită alergică persistentă. S-a demonstrat că levocetirizina îmbunătățește semnificativ simptomele de rinită alergică, inclusiv obstrucția nazală în unele studii.

Într-un studiu clinic cu durata de 6 luni la 551 pacienți (incluzând 278 pacienți tratați cu levocetirizină) cu rinită alergică persistentă (simptome prezente 4 zile pe săptămână pentru cel puțin 4 săptămâni consecutiv) 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. La copii eficacitatea și siguranța levocetirizinei au fost demonstrate prin câteva studii clinice dublu-orb, placebo-controlate, efectuate la pacienți cu vârsta între 6 și 12 ani cu rinită alergică sezonieră. În ambele studii, levocetirizina a ameliorat în mod semnificativ simptomele și a îmbunătățit calitatea vieții din punct de vedere al stării de sănătate.

La copii cu vârsta sub 6 ani, siguranța clinică a fost stabilită prin mai multe studii terapeutice de scurtă durată sau pe termen lung:

- un studiu clinic în care 29 de copii cu vârste între 2 și 6 ani, cu rinită alergică au fost tratați cu levocetirizină 1,25 mg de două ori pe zi, timp de 4 săptămâni

un studiu clinic în care 114 copii cu vârste între 1 și 5 ani, cu rinită alergică sau urticarie idiopatică cronică au fost tratați cu levocetirizină 1,25 mg de două ori pe zi, timp de 2 săptămâni un studiu clinic în care 45 copii cu vârste între 6 și 11 luni, cu rinită alergică sau urticarie idiopatică cronică au fost tratați cu levocetirizină 1,25 mg o dată pe zi, timp de 2 săptămâni un studiu clinic pe termen lung (18 luni) la 255 subiecți atopici cu vârste între 12 – 24 luni la includere, tratați cu levocetirizină.

Profilul de siguranță a fost similar cu cel observat în studiile pe termen scurt efectuate la copii cu vârste între 1 și 5 ani.

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 reducere semnificativă a severității pruritului în prima săptămână și pe toată durata tratamentului față de placebo. De asemenea, levocetirizina a produs o îmbunătățire mai 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 idiopatică cronică a fost studiată ca model pentru afecțiunile cu urticarie. Întrucât eliberarea histaminei este un factor cauzal în afecțiunile cu urticarie, este de așteptat ca levocetirizina să fie eficace în tratamentul simptomatic al altor afecțiuni cu urticarie, pe lângă urticaria idiopatică cronică.

#### ***Relația farmacocinetică/farmacodinamie***

Acțiunea asupra reacției cutanate induse de histamină nu a fost corelată cu concentrația plasmatică.

Examenle ECG nu au arătat efecte relevante ale levocetirizinei administrate la doze de 6 ori mai mari decât cea recomandată asupra intervalului QT.

## **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. La adulți, 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, dar concentrația plasmatică maximă este redusă 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 plasmatiche. 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 negliabile. Calea metabolică include oxidarea aromatică, N- și O-dezalchilarea și conjugarea



cu taurina. Calea dezalchilării este mediată în principal de către CYP3A4, în timp ce oxidarea aromatic 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 plasmatiche 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 este mai scurt la copiii mai mici. Clearance-ul total aparent mediu la adulți este de 0,63 ml/min și kg. Calea principală de excreție a levocetirizinei și metaboliților săi este cea urinară, reprezentând 85,4% din doza administrată. Excreția prin fecale reprezintă 12,9 % din doză. Levocetirizina este excretată atât prin filtrare glomerulară cât și prin secreție tubulară activă.

### *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 (vezi pct. 4.2). 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 sub 10 %.

### *Insuficiență hepatică*

Farmacocinetica levocetirizinei la subiecții cu insuficiență hepatică nu a fost testată. Pacienții cu boli hepatice cronice (ciroză hepatocelulară, colestatică și biliară) cărora li s-au administrat 10 sau 20 mg cetirizină racemică în doză unică au avut o creștere de 50% a timpului de înjumătățire, împreună cu o diminuare cu 40% a clearance-ului în comparație cu subiecții sănătoși.

### *Copii și adolescenți*

Date provenite dintr-un studiu farmacocinetic pediatric cu administrarea orală a unei doze unice de 5 mg de levocetirizină la 14 copii cu vârste cuprinse între 6 și 11 ani, cu greutatea corporală variind între 20 și 40 de kg a demonstrat că valorile  $C_{max}$  și ASC sunt cam de 2 ori mai mari decât cele raportate la subiecții adulți sănătoși într-o comparație realizată printr-un studiu încrucișat. Valoarea medie  $C_{max}$  a fost de 450 ng/ml, atinsă după un timp mediu de 1,2 ore, clearance-ul total din organism, normalizat după greutatea corporală a fost cu 30% mai mare, iar timpul de înjumătățire al eliminării cu 24% mai scurt la această populație pediatrică decât la adulți. Nu au fost efectuate studii farmacocinetice dedicate la pacienții pediatrici cu vârste mai mici de 6 ani. O analiză farmacocinetică populațională retrospectivă a fost efectuată pe 324 de subiecți (181 copii cu vârste cuprinse între 1 și 5 ani, 18 copii cu vârste cuprinse între 6 și 11 ani și 124 de adulți cu vârste cuprinse între 18 și 55 de ani) la care s-au administrat doze unice sau multiple de levocetirizină variind între 1,25 mg și 30 mg. Datele generate în această analiză au indicat că este de așteptat ca administrarea a 1,25 mg o dată pe zi la copii cu vârste cuprinse între 6 luni și 5 ani să aibă ca rezultat concentrații plasmatiche similare celor de la adulții la care s-au administrat 5 mg o dată pe zi.

### *Pacienți geriatrici*

La subiecții vârstnici sunt disponibile date farmacocinetice limitate. În urma administrării orale repetate a 30 mg levocetirizină o dată pe zi, timp de 6 zile la 9 subiecți vârstnici (65-74 de ani), clearance-ul total din organism a fost cu aproximativ 33% mai redus în comparație cu cel de la adulții mai tineri. Eliminarea cetirizinei racemice s-a demonstrat a fi dependentă mai degrabă de funcție renală decât de vârstă. Această constatare ar trebui să fie aplicabilă și levocetirizinei, întrucât levocetirizina și cetirizina sunt ambele

excretate predominant în urină. De aceea, la pacienții vârstnici doza de levocetirizină ar trebui să fie ajustată în concordanță cu funcția renală.

#### *Sex*

Rezultatele farmacocinetice pentru 77 de pacienți (40 bărbați, 37 femei) au fost evaluate din perspectiva efectului potențial al sexului. Timpul de înjumătățire a fost ceva mai scurt la femei ( $7,08 \pm 1,72$  ore) decât la bărbați ( $8,62 \pm 1,84$  ore); totuși, *clearance*-ul oral ajustat în funcție de greutatea corporală la femei ( $0,67 \pm 0,16$  ml/min/kg) pare să fie comparabil cu cel de la bărbați ( $0,59 \pm 0,12$  ml/min/kg). Aceleași doze zilnice și intervale de administrare sunt aplicabile la bărbații și la femeile cu funcție renală normală.

#### *Rasă*

Efectul rasei asupra levocetirizinei nu a fost studiat. Cum levocetirizina este eliminată în principal pe cale renală și nu există diferențe rasiale importante în *clearance*-ul creatininei, nu este de așteptat să existe diferențe între rase în ce privește caracteristicile farmacocinetice ale levocetirizinei. Nu au fost observate diferențe legate de rasă în cinetica cetirizinei racemice.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării, genotoxicitatea sau carcinogenicitatea.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### *Nucleu*

Celuloză microcristalină  
Lactoză monohidrat  
Dioxid de siliciu coloidal  
Stearat de magneziu

#### *Film*

Hipromeloză  
Dioxid de titan (E 171)  
Macrogol

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul

### **6.3 Perioada de valabilitate**

4 ani

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

## **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Blistere din Al/PVC-Al-OPA

Blistere conținând 4, 7, 10, 10x10, 14, 15, 20, 21, 28, 30, 40, 50, 60, 70, 90, 100 de comprimate. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

## **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

Fără cerințe speciale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

UCB PHARMA GmbH

Alfred-Nobel-Str. 10, 40789 Monheim, Germania

## **8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

2074/2009/01-16

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data ultimei reînnoiri a autorizației – 20 Octombrie 2009

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Septembrie, 2023

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.