

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

XYZAL 5 mg/ml picături orale soluție

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

1 ml picături orale soluție (echivalentul a 20 picături) conține diclorhidrat de levocetirizină 5 mg.

Excipienți cu efect cunoscut: 0,3375 mg metil parahidroxibenzoat/ml  
0,0375 mg propil parahidroxibenzoat/ml  
350 mg propilenglicol/ml

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Picături orale soluție

Soluție limpede, de la incoloră până la ușor brun-gălbuie.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Diclorhidratul de levocetirizină este indicat în tratamentul simptomatic al rinitei alergice (inclusiv rinita alergică persistentă) și al urticariei la adulți și copii cu vârsta peste 2 ani.

#### 4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Adulți:

Doza zilnică recomandată este de 5 mg (20 picături).

Vârstnici:

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

*Pacienți adulți și vârstnici cu insuficiență renală*

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

Ajustarea dozei pentru pacienții cu insuficiență renală:

Grup	RFG <sub>e</sub>	Dozare și frecvență
Funcție renală normală	≥ 90	5 mg (20 picături) o data pe zi
Funcție renală ușor scăzută	60 – < 90	5 mg (20 picături) o data pe zi
Funcție renală scăzută moderat	30 – < 60	5 mg (20 picături) o data la 2 zile
Funcție renală scăzută sever	15 - < 30 (nu necesită dializă)	5 mg (20 picături) o data la 3 zile
Boală renală în stadiul terminal	< 15 (necesită dializă)	Contraindicat

#### Pacienți cu insuficiență hepatică

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

#### *Copii și adolescenți*

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

Copii cu vârsta de 2 până la 6 ani: Doza zilnică recomandată este de 2,5 mg și trebuie administrată în 2 prize de 1,25 mg (5 picături de două ori pe zi).

Copii cu vârsta între 6 și 12 ani: Doza zilnică recomandată este de 5 mg (20 picături).

Adolescenți în vârstă de 12 ani și peste: Doza zilnică recomandată este de 5 mg (20 picături).

#### *Pacienți pediatrici cu insuficiență renală*

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 oral și se poate lua cu sau fără alimente.

Picăturile trebuie turnate într-o linguriță sau diluate în apă, și apoi administrate oral.

Dacă se folosește diluarea, trebuie ținut seama de faptul că, în special pentru administrarea la copii, volumul de apă la care se adaugă picăturile, trebuie adaptat în funcție de cantitatea de apă pe care pacientul este capabil să o înghită. Soluția diluată trebuie administrată imediat.

Când se numără picăturile, sticla trebuie orientată vertical (cu vârful în jos).

În cazul lipsei de flux a picăturilor, dacă nu a fost obținut numărul dorit de picături, întoarceți sticla în poziție normală, apoi din nou cu vârful în jos și continuați numărătoarea.

#### *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.

Metilparahidroxibenzoatul și propilparahidroxibenzoatul pot cauza reacții alergice chiar întârziate. Nu conține lactoză.

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

#### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile medicamentoase cu levocetirizina (inclusiv studii cu inductori de CYP3A4); studiile cu forma racemică – cetirizină – au demonstrat că nu există interacțiuni adverse relevante clinic (cu antipirina, azitromicina, cimetidina, diazepam, eritromicina, glipizida, ketoconazol și pseudoefedrina). 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 pe zi), gradul de expunere la cetirizină a crescut cu aproximativ 40%, în timp ce distribuția ritonavir a fost ușor modificată (-11%), în urma administrării concomitente de cetirizină.

Mărimea absorbției levocetirizinei nu este influențată de alimente, deși rata 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 causală clară. Studiile la animal nu au evidențiat efecte dăunătoare directe sau indirecte asupra sarcinii, dezvoltării embrionare/fetale, nașterii sau dezvoltării postnatale. 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 la femeile 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 evidențiat că levocetirizina la dozele recomandate afectează vigilența, reactivitatea sau abilitatea de a conduce sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea, unii pacienți pot prezenta somnolență, oboseală sau astenie sub tratament cu levocetirizină. De aceea pacienții care intenționează să conducă vehicule, să desfășoare activități cu risc potențial sau să folosească utilaje, nu trebuie să depășească doza recomandată și trebuie să ia în considerare răspunsul la medicament.

### 4.8 Reacții adverse

Evaluarea reacțiilor adverse se bazează pe următoarele informații privind frecvența:

Foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ),

Frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ),

Mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $\leq 1/100$ ),

Rare ( $\geq 1/10000$  și  $\leq 1/1000$ ),

Foarte rare ( $\leq 1/10000$ ),

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

#### Studii clinice

##### *Adulți și adolescenți peste 12 ani:*

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

Studiile clinice terapeutice cu levocetirizină au inclus 935 de subiecți expuși la medicament la doza recomandată de 5 mg pe zi. Din acest punct de vedere, a fost raportată următoarea incidență a reacțiilor adverse cu o frecvență de 1% sau mai mare (frecvent:  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) la levocetirizina 5 mg sau placebo:

Termeni preferați (WHOART)	Placebo (n = 771)	Levocetirizina 5 mg (n = 935)
Cefalee	25 (3,2 %)	24 (2,6 %)
Somnolență	11 (1,4 %)	49 (5,2 %)
Uscăciunea gurii	12 (1,6%)	24 (2,6%)
Oboseală	9 (1,2 %)	23 (2,5 %)

În plus, au fost observate reacții adverse mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ) ca 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 controlate placebo, la pacienți pediatrici cu vârste între 6-11 luni și între 1 an și sub 6 ani, 159 subiecți au fost expuși la levocetirizină la doza de 1,25mg o dată pe zi timp de 2 săptămâni și de respectiv 1,25mg de două ori pe zi. Reacțiile adverse la medicament au fost raportate cu o frecvență de 1% sau mai mare în timpul tratamentului cu levocetirizină sau placebo.

<b>Aparate, sisteme și organe și Termeni preferați</b>	<b>Placebo (n=83)</b>	<b>Levocetirizină (n=159)</b>
<b>Tulburări gastrointestinale</b>		
Diaree	0	3 (1.9%)
Vărsături	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 psihice</b>		
Tulburări ale somnului	0	2 (1.3%)

În cadrul studiilor placebo controlate, dublu-orb, efectuate la copii cu vârsta între 6-12 ani, 243 copii au fost expuși la levocetirizină 5mg în fiecare zi, pentru perioade diferite ce variaua între sub 1 săptămână până la 13 săptămâni. Reacțiile adverse la medicament au fost raportate cu o frecvență de 1% sau mai mare în timpul tratamentului cu levocetirizină sau placebo.

<b>Termeni preferați</b>	<b>Placebo (n =240)</b>	<b>Levocetirizină 5 mg (n = 243)</b>
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, coșmaruri
- Tulburări ale sistemului nervos: convulsii, paretezii, 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, vărsături
- 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 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**

### a) Simptome

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

### b) Tratamentul supradozajului

Nu există nici un antidot specific al levocetirizinei.

În caz de supradozaj, se recomandă tratament simptomatic și de susținere. Lavajul gastric poate fi luat în considerare la scurt timp după ingestia medicamentului. Levocetirizina nu este îndepărtată eficient prin hemodializă.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

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

#### Mecanism de acțiune

Levocetirizina, enantiomer (R) al cetirizinei, este un antagonist puternic și selectiv asupra 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 plasmatică de 115 ± 38 min. După administrarea unei doze unice, levocetirizina prezintă o legare 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 cadrul unor studii clinice controlate, randomizate:

Într-un studiu în care s-au comparat efectele obținute cu levocetirizină 5 mg, cu desloratadină 5 mg și placebo asupra indurației și înroșirii induse de histamină, tratamentul cu levocetirizină a determinat o reducere 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 alergenice.

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.

Modelele animale *in vivo* și *ex vivo* nu au demonstrat vreun efect semnificativ asupra activității colinergice și serotoninergice. Cu toate acestea, în studiile clinice, uscăciunea gurii a fost mai frecventă cu levocetirizină decât cu placebo. Studiile de legare a receptorilor efectuate *in vitro* nu au demonstrat o afinitate măsurabilă pentru alți receptori cu excepția H<sub>1</sub>. Studiile autoradiografice cu levocetirizină marcată radioactiv la șobolan au demonstrat o penetrare cerebrală neglijabilă. Experimentele *ex vivo* realizate la șoarece au arătat că levocetirizina administrată sistemic nu ocupă în mod semnificativ receptorii cerebrali H<sub>1</sub>.

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.

#### Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea și siguranța administrării levocetirizinei au fost demonstrate la pacienții adulți prin câteva studii clinice dublu-orb, placebo-controlate, efectuate la pacienți care sufereau de rinită alergică sezonieră 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 desfășurat pe durata a 6 luni, la 551 pacienți adulți (incluzând 278 pacienți tratați cu levocetirizină) cu rinită alergică persistentă (simptome prezente 4 zile pe săptămâna 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 eficace decât placebo în ameliorarea scorului total al simptomatologiei rinitei alergice pe întreaga durată studiului, fără nici un fel de tahifilaxie. Pe durata întregului studiu, levocetirizina a îmbunătățit semnificativ calitatea vieții pacientului.

La copiii 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 copiii cu vârste între 1 și 5 ani.

Într-un studiu clinic placebo-controlat care a inclus 166 pacienți suferind de urticarie idiopatică cronică, 85 pacienți au fost tratați cu placebo iar 81 cu levocetirizină 5 mg o dată pe zi timp de șase săptămâni. Tratamentul cu levocetirizină a condus la o reducere semnificativă a severității pruritului în prima săptămână și pe toată durata tratamentului față de placebo. De asemenea, levocetirizina a condus la 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. Deoarece eliberarea de histamină este un factor de cauzalitate în afecțiunile cu urticarie, este de așteptat ca levocetirizina să fie efice în tratamentul simptomatic al unor afecțiuni cu urticarie, pe lângă urticaria idiopatică cronică.

*Relația farmacocinetică/farmacodinamică:*

Acțiunea asupra reacției cutanate induse de histamină nu este în concordanță cu concentrația plasmatică.

EKG nu a arătat efecte relevante ale levocetirizinei asupra intervalului QT la doze de 6 ori mai mari decât de doza recomandată.

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

Parametrii farmacocinetici ai levocetirizinei sunt lineari, independenți de doză și timp, cu variabilitate interindividuală 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 2 zile. Concentrațiile plasmatice 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 hematoencefalică. La șobolani și câini, cele mai mari concentrații tisulare au fost identificate în ficat și rinichi, iar cele mai mici la nivelul SNC.



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 neglijabile. Calea metabolică include oxidarea aromatică, N- și O-dealchilarea și conjugarea cu taurina. Calea dealchilării este mediată de către CYP3A4, 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 plasmatiche în jurul concentrațiilor 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. 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.

#### Vârstnici:

La vârstnici sunt disponibile datele farmacocinetice limitate. În urma administrării orale repetate în priză unică zilnică de 30 mg levocetirizină timp de 6 zile la 9 subiecți vârstnici (cu vârsta între 65-74 de ani), clearance-ul corporal total 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 funcția renală, decât de vârstă. Această constatare ar trebui să fie aplicabilă și levocetirizinei, deoarece 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.

#### Insuficiență renală

Clearance-ul total aparent al levocetirizinei este corelat cu clearance-ul creatininei. De aceea, la pacienții cu insuficiență renală severă și moderată, se recomandă ajustarea intervalului dintre dozele de levocetirizină (vezi pct. 4.2). La pacienții cu boală renală în stadiu final anuric, clearance-ul total este scăzut cu aproximativ 80% comparativ cu subiecții normali. Cantitatea de levocetirizină îndepărtată în cursul unei proceduri standard de hemodializă cu durata 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 plasmatică, împreună cu o diminuare cu 40% a clearance-ului în comparație cu subiecții sănătoși.

#### Copii și adolescenți

Datele provenite dintr-un studiu farmacocinetic la copii și adolescenți cu administrarea orală a unei doze unice de 5 mg levocetirizină la 14 copii cu vârste cuprinse între 6 și 11 ani, cu greutate corporală variind între 20 și 40 kg, a demonstrat că valorile C<sub>max</sub> și ASC sunt de aproximativ 2 ori mai mari decât cele raportate la subiecți adulți sănătoși într-o comparație realizată printr-un studiu încrucișat. Valoarea medie C<sub>max</sub> a fost de 450 ng / mL, fiind atinsă după un timp mediu de 1,2 ore, normalizată în funcție de greutate, clearance-ul corporal total a fost cu 30% mai mare, iar timpul de înjumătățire plasmatică cu 24% mai redus la această populație pediatrică decât la adulți. Nu au fost efectuate studii farmacocinetice

dedicate la pacienții pediatrici cu vârste mai mici de 6 ani. S-a efectuat o analiză farmacocinetică retrospectivă populațională la 324 subiecți (181 copii cu vârste între 1 și 5 ani, 18 copii cu vârste între 6 și 11 ani, și 124 adulți cu vârste între 18 și 55 de ani) care au primit doze unice sau multiple de levocetirizină variind între 1,25 mg și 30 mg. Datele generate de această analiză au arătat că se anticipează ca administrarea de 1,25 mg o dată pe zi la copii cu vârste între 6 luni și 5 ani să determine concentrații plasmatice similare cu cele la adulții care au primit 5 mg o dată pe zi.

#### Sex

Rezultate farmacocinetice pentru 77 pacienți (40 bărbați, 37 femei) au fost evaluate din perspectiva efectului potențial al sexului. Timpul de înjumătățire plasmatică a fost ceva mai scurt la femei ( $7,08 \pm 1,72$  ore) decât la bărbați ( $8,62 \pm 1,84$  ore); cu toate acestea, 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

Nu a fost studiat efectul rasei asupra levocetirizinei. Deoarece levocetirizina este excretată 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 ceea 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 de siguranță nu au evidențiat nici un 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 carcinogenitatea

## 6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

### 6.1 Lista excipienților

Acetat de sodiu trihidrat  
Acid acetic  
Propilenglicol  
Glicerol 85%  
Parahidroxibenzoat de metil  
Parahidroxibenzoat de propil  
Zaharină sodică  
Apă purificată

### 6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

### 6.3 Perioada de valabilitate

Ambalare pentru comercializare: 2 ani.  
3 luni după prima deschiderea flaconului

### 6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Picături orale, soluție: a se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

#### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Cutie cu un flacon din sticlă brună, tip III, conținând 10 ml picături orale soluție, prevăzut cu picurător din polietilenă de joasă densitate, închis cu capac cu filet din polipropilenă de culoare albă, cu sistem de siguranță pentru copii

Cutie cu un flacon din sticlă brună, tip III, conținând 15 ml picături orale soluție, prevăzut cu picurător din polietilenă de joasă densitate, închis cu capac cu filet din polipropilenă de culoare albă, cu sistem de siguranță pentru copii

Cutie cu un flacon din sticlă brună, tip III, conținând 20 ml picături orale soluție, prevăzut cu picurător din polietilenă de joasă densitate, închis cu capac cu filet din polipropilenă de culoare albă, cu sistem de siguranță pentru copii.

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

Nu sunt necesare.

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

UCB Pharma GmbH  
Alfred-Nobel-Strasse. 10,  
40789 Monheim,  
Germania

#### **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

13501/2020/01-02-03

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

Data ultimei reînnoiri a autorizației - 30 Septembrie 2020

#### **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>.