

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Zenaro 5 mg comprimate filmate

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține diclorhidrat de levocetirizină 5 mg.

Excipienți cu efect cunoscut:

Fiecare comprimat conține lactoză monohidrat 67,5 mg și maxim 0,04 mg sodiu.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Comprimate filmate oblongi, biconvexe, de culoare aproape albă, marcate cu „e” pe una dintre fețe.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul simptomatic al rinitei alergice (inclusiv rinita alergică persistentă) și urticariei la adulți, adolescenți 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 “Insuficiență renală”).

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 (ml/min) se poate calcula pornind de la creatinina serică (mg/dl), folosind următoarea formulă:

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

Ajustările dozei la pacienții cu insuficiență renală sunt următoarele:

Grup	Clearance-ul creatininei (ml/min)	Doze și frecvența de administrare
Funcție renală normală	≥ 80	5 mg o dată pe zi
Insuficiență renală ușoară	50 – 79	5 mg o dată pe zi
Insuficiență renală moderată	30 – 49	5 mg o dată la 2 zile
Insuficiență renală severă	< 30	5 mg o dată la 3 zile
Boală renală în stadiu terminal – Pacienți care efectuează ședințe de dializă	< 10	Tratament 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 “Insuficiență renală”).

#### Copii și adolescenți

##### Copii cu vârsta între 6 și 12 ani

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

##### Copii cu vârsta între 2 și 6 ani

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 de administrare**

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

Există experiență clinică în utilizarea levocetirizinei pentru perioade 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 cetirizină, la hidroxizină sau la oricare alți derivați de piperazine sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Pacienții cu insuficiență renală severă cu un clearance al creatininei sub 10 ml/min.

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

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

Se recomandă precauție în cazul pacienților cu factori predispozanți pentru retenția de urină (de exemplu leziuni ale măduvei spinării, hiperplazia de prostată) deoarece levocetirizina poate să crească riscul de retenție de urină.

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

Răspunsul la testele cutanate pentru alergii este inhibat de antihistaminice și este necesară o perioadă de întrerupere a tratamentului (de 3 zile), înainte de efectuarea testelor.

Atunci când tratamentul cu levocetirizină este oprit poate să apară prurit, chiar dacă acesta nu a fost prezent înainte de începerea tratamentului. Simptomele se pot remite spontan. În unele cazuri, simptomele pot fi intense și pot necesita reluarea tratamentului. Simptomele trebuie să se remită atunci când tratamentul este reluat.

#### 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.

#### Excipienți

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

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, deci practic „nu conține sodiu”.

### **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 concentrației teofilinei nu a fost afectată de administrarea concomitentă de cetirizină.

Într-un studiu cu doze multiple de ritonavir (600 mg de două ori pe zi) și cetirizină (10 mg pe zi), a crescut gradul expunerii la cetirizină cu aproximativ 40% în timp ce distribuția ritonavirului a fost modificată ușor (-11%) în urma administrării concomitente cu cetirizina.

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) poate determina reduceri suplimentare ale stării de alertă și afectarea performanței.

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

#### Sarcina

Nu sunt disponibile date sau sunt disponibile informații limitate (mai puțin de 300 de rezultate ale sarcinii) din utilizarea levocetirizinei la femeile gravide. Cu toate acestea pentru cetirizină, racematul levocetirizinei, un număr mare de informații (peste 1000 de rezultate ale sarcinii) de la femei gravide nu indică nici toxicitate malformativă, nici toxicitate feto/neonatală. 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, dacă este necesar.

### Alăptarea

S-a demonstrat că cetirizina, racematul levocetirizinei, se excretă în laptele uman. Prin urmare este probabilă excreția levocetirizinei în laptele uman. La sugarii alăptați la sân pot fi observate reacții adverse asociate levocetirizinei. Prin urmare se recomandă prescrierea cu precauție a levocetirizinei la femeile care alăptează.

### Fertilitatea

Nu sunt disponibile date clinice pentru levocetirizină.

## **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 privind tratamentul la femei și bărbați cu vârsta cuprinsă între 12 și 71 ani, 15,1% dintre pacienții din grupul de tratament cu levocetirizină au prezentat cel puțin o reacție adversă la medicament comparativ cu 11,3% la pacienții din grupul placebo. 91,6% dintre aceste reacții adverse la medicament au fost ușoare până la moderate.

În studiile privind tratamentul, rata de renunțare din cauza evenimentelor adverse a fost de 1,0% (9/935) în cazul levocetirizinei 5 mg și 1,8% (14/771) în cazul placebo.

Studiile clinice privind tratamentul cu levocetirizină au inclus 935 pacienți expuși la medicament în doza recomandată de 5 mg pe zi. În urma analizei globale a acestor studii, a fost raportată următoarea incidență a reacțiilor adverse la medicament cu frecvențe de 1 % sau mai mari (frecvențe: > 1/100 și < 1/10) la levocetirizină 5 mg sau placebo:

<b>Termen preferat (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 %)

Au fost observate reacții adverse suplimentare mai puțin frecvente (mai puțin frecvente:  $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ) cum sunt astenie sau durere abdominală.

Incidența reacțiilor adverse la medicament de tip sedativ precum somnolență, fatigabilitate și astenie a fost cumulată mai frecventă (8,1%) în cazul tratamentului cu levocetirizină 5 mg decât în cazul utilizării placebo (3,1%).

#### *Copii și adolescenți*

În cadrul a două studii controlate placebo la pacienți copii cu vârste între 6-11 luni și cu vârsta între 1 an și mai puțin de 6 ani, 159 de subiecți au fost expuși la levocetirizină la doza de 1,25 mg pe zi pentru 2 săptămâni și respectiv 25 mg de două ori pe zi. Următoarele incidente de reacții adverse medicamentoase au fost raportate cu frecvență de 1% sau mai mare la levocetirizină sau placebo.

<b>Clasificarea MedDRA pe aparate sisteme și organe</b>	<b>Placebo (n = 83)</b>	<b>Levocetirizină 5 mg (n = 159)</b>
---	-------------------------	--------------------------------------

<b>Tulburări gastro-intestinale</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%)

La copii cu vârsta între 6-12 ani au fost efectuate studii dublu-orb controlate placebo în care 243 de copii au fost expuși la 5 mg de levocetirizină zilnic pentru perioade de timp variabile de la mai puțin de 1 săptămână până la 13 săptămâni. Următoarele incidente de reacții adverse medicamentoase au fost raportate cu frecvență de 1% sau mai mare la levocetirizină sau placebo.

<b>Termen preferat</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%)

#### Experiența după punerea pe piață

Reacțiile adverse din experiența după punerea pe piață sunt prezentate conform Clasificării pe Aparat Sistem și Organ și a frecvenței. Frecvența este definită după cum urmează: cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile).

<b>Clasificarea MedDRA pe aparate sisteme și organe</b>	<b>Frecvență</b>	<b>Reacție adversă</b>
Tulburări ale sistemului imunitar	cu frecvență necunoscută	Hipersensibilitate inclusiv anafilaxie
Tulburări metabolice și de nutriție	cu frecvență necunoscută	Apetit alimentar crescut
Tulburări psihice	cu frecvență necunoscută	Agresivitate, agitație, halucinații, depresie, insomnie, ideeație suicidară, coșmaruri
Tulburări ale sistemului nervos	cu frecvență necunoscută	Convulsii, parestezie, amețeală, sincopă, tremor, disgeuzie
Tulburări oculare	cu frecvență necunoscută	Tulburări ale vederii, vedere încețoșată, mișcări oculogire
Tulburări acustice și vestibulare	cu frecvență necunoscută	Vertij
Tulburări cardiace	cu frecvență necunoscută	Palpitații, tahicardie
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	cu frecvență necunoscută	Dispnee
Tulburări gastrointestinale	cu frecvență necunoscută	Greață, vărsături, diaree
Tulburări hepatobiliare	cu frecvență necunoscută	Hepatită
Tulburări renale și ale căilor urinare	cu frecvență necunoscută	Disurie, retenție de urină
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	cu frecvență necunoscută	Edem angioneurotic, euptie cutanată fixă, prurit, erupție cutanată tranzitorie, urticarie
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	cu frecvență necunoscută	Mialgie, artralgie

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	cu frecvență necunoscută	Edeme
Investigații diagnostice	cu frecvență necunoscută	Creștere în greutate, rezultate anormale la testele funcționale ale ficatului

#### Descrierea reacțiilor adverse selectate

După întreruperea tratamentului 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](mailto:adr@anm.ro).

#### **4.9 Supradozaj**

#### Simptome

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

#### Tratament

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 luat în considerare lavajul gastric. Hemodializa nu este eficace pentru eliminarea levocetirizinei.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: antihistaminice pentru 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  $115 \pm 38$  min. După administrarea unei doze unice, levocetirizina prezintă o ocupare de 90% a receptorilor după 4 ore și de 57% după 24 de ore.

#### Efecte farmacodinamice

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.

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 alergenica.

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 scorului total al 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 cauzal în afecțiunile urticariene, se așteaptă ca levocetirizina să fie eficace și în vindecarea altor sindroame urticariene, în plus față de urticaria cronică idiopatică.

Testul ECG nu a demonstrat efecte relevante ale levocetirizinei asupra intervalului QT.

#### Copii și adolescenți

La copii siguranța și eficacitatea levocetirizinei au fost analizate în două 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 în urma mai multor studii terapeutice pe termen scurt sau lung:

- un studiu clinic în care 29 de copii cu vârsta între 2 și 6 ani cu rinită alergică au fost tratați cu levocetirizină 1,25 mg de două ori pe zi pentru o perioadă de 4 săptămâni.
- un studiu clinic în care 114 copii cu vârsta între 1 și 5 ani cu rinită alergică sau urticarie cronică idiopatică au fost tratați cu levocetirizină 1,25 mg de 2 ori pe zi pentru o perioadă de 2 săptămâni.

- un studiu clinic în care 45 de copii cu vârsta între 6 și 11 luni cu rinită alergică sau urticarie cronică idiopatică au fost tratați cu levocetirizină 1,25 mg o dată pe zi pentru 2 săptămâni.
- un studiu pe termen lung (18 luni) la 255 de subiecți atopici cu vârsta la includerea în studiu între 12 și 24 de luni, tratați cu levocetirizină.

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

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica levocetirizinei este liniară cu doza și independentă de timp, cu variabilitate mică între subiecți. Profilul farmacocinetic este același atunci când este administrat ca simplu enantiomer sau atunci când este administrat ca cetirizină. Nu apare inversiune chirală în timpul proceselor de absorbție și eliminare.

### Absorbție

Levocetirizina este absorbită rapid și în proporție mare după administrarea pe cale orală. La adulți, concentrația plasmatică maximă este atinsă la 0,9 ore după administrare. Starea de echilibru este atinsă după două 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, însă concentrația plasmatică maximă este scăzută și obținerea ei întârziată.

### Distribuție

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

La oameni, levocetirizina se leagă în proporție de 90% de proteinele plasmatice. Distribuția levocetirizinei este restrictivă, deoarece volumul de distribuție este 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 plasmatice 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 plasmatică este mai scurt la copii 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 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 pacienți

#### 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 în faza anurică terminală a bolii renale, 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*

Datele unui studiu de farmacocinetică efectuat la copii cu administrarea pe cale orală a unei doze unice de 5 mg de levocetirizină, desfășurat la 14 copii cu vârsta între 6 și 11 ani cu greutatea între 20 și 40 kg, au arătat că valorile  $C_{max}$  și ASC sunt de 2 ori mai mari decât cele raportate la adulții sănătoși incluși într-un studiu încrucișat comparativ.  $C_{max}$  medie a fost de 450 ng/ml și a apărut după o durată medie de 1,2 ore, clearance-ul total în raportat la greutatea corporală a fost cu 30% mai mare, și timpul de înjumătățire cu 24% mai scurt la acest grup de pacienții copii decât la adulți. Nu au fost efectuate studii de farmacocinetică dedicate la pacienți copii cu vârsta sub 6 ani. O analiză farmacocinetică populațională retrospectivă a fost efectuată la 323 de subiecți (181 copii cu vârsta cuprinsă între 1 și 5 ani, 18 copii cu vârsta între 6 și 11 ani, și 124 de adulți cu vârsta între 18 și 55 de ani) care au primit doze unice sau multiple de levocetirizină variind între 1,25 mg și 30 mg. Datele rezultate din această analiză au indicat faptul că este de așteptat ca administrarea de 1,25 mg de levocetirizină o dată pe zi la copii cu vârsta între 6 luni și 5 ani să ducă la concentrații plasmatice similare cu cele ale adulților care primesc 5 mg o dată pe zi.

### *Vârșnici*

Datele farmacocinetice disponibile la subiecții vârstnici sunt limitate. În urma administrării de doze zilnice repetate de levocetirizină 30 mg pentru 6 zile la 9 subiecți vârstnici (cu vârsta între 65-74 de ani), clearance-ul total a fost cu aproximativ 33% mai mic în comparație cu adulții tineri. S-a demonstrat ca dispoziția cetirizinei racemice este mai dependentă de funcția renală decât de vârstă. Această constatare ar putea fi, de asemenea, aplicabilă și pentru levocetirizină, deoarece levocetirizina și cetirizina sunt amândouă excretate predominant în urină. Prin urmare, doza de levocetirizină trebuie ajustată în concordanță cu funcția renală la pacienții vârstnici.

### *Sex*

Rezultatele de farmacocinetică pentru 77 de pacienți (40 bărbați, 37 femei) au fost evaluate pentru un potențial efect legat de sex. Timpul de înjumătățire a fost puțin mai scurt la femei ( $7,08 \pm 1,72$ ) decât la bărbați ( $8,62 \pm 1,84$  ore), însă clearance-ul total raportat la greutatea corporală la femei ( $0,67 \pm 0,16$  ml/min/kg) pare să fie comparabil cu cel al bărbaților ( $0,59 \pm 0,12$  ml/min/kg). Pentru femeile și bărbații cu funcție renală normală sunt aplicabile aceleași doze și intervale de dozare.

### *Rasă*

Efectul rasei asupra levocetirizinei nu a fost studiat. Deoarece levocetirizina se excretă în principal pe cale renală și nu există diferențe rasiale semnificative în clearance-ul creatininei, caracteristicile farmacocinetice ale levocetirizinei nu sunt de așteptat să fie diferite în funcție de rasă. Nu au fost observate diferențe legate de rasă în cinetica cetirizinei racemice.

### *Insuficiență hepatică*

Nu a fost testată farmacocinetica levocetirizinei la subiecții cu funcție hepatică afectată. Pacienții cu boală hepatică cronică (ciroză hepatocelulară, colestatică și biliară) care au primit 10 sau 20 mg de cetirizină racemică în doză unică au avut o creștere a timpului de înjumătățire de aproximativ 50% și o scădere de 40% a clearance-ului în comparație cu subiecții sănătoși.

### Relația farmacocinetică/farmacodinamică

Acțiunea asupra reacțiilor cutanate induse de histamină nu este sincronă cu concentrațiile plasmatice.

## **5.3 Date preclinice de siguranță**

Datele preclinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om, pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicității după doze repetate, genotoxicității, carcinogenității și toxicității asupra funcției de reproducere.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### Nucleu

Lactoză monohidrat  
Celuloză microcristalină  
Amidonglicolat de sodiu (tip A)  
Dioxid de siliciu coloidal, anhidru  
Stearat de magneziu

#### Film

Hipromeloză 2910/5  
Macrogol 6000  
Talc  
Dioxid de titan

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

2 ani.

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

A se păstra la temperaturi sub 25°C. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

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

Ambalaj primar: blister din PVC-Aclar/Al sau blister din PVC-Aclar-PVC/Al sau blister din Al/Al sau blister din PVC-PE-PVdC/Al.

Ambalaj secundar: cutie de carton.

Mărimea ambalajului:

Mărimile de ambalaj sunt: 7, 14, 20, 21, 28, 30, 50, 90 comprimate filmate.

Acest lucru înseamnă 1, 2, 3 sau 4 blistere a câte 7 comprimate filmate, într-o cutie din carton, cu prospectul pentru pacient sau, 2, 3, 5 sau 9 blistere a câte 10 comprimate filmate, într-o cutie din carton împreună cu prospectul pentru pacient.

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

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

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

Zentiva, k.s.

U kabelovny 130, Dolní Měcholupy, 102 37, Praga 10  
Republica Cehă

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

5814/2013/01-20

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

Reînnoirea autorizației – Septembrie 2013

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Martie 2020