

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Xyzal 0,5 mg/ml perorální roztok

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

1 ml perorálního roztoku obsahuje levocetirizini dihydrochloridum 0,5 mg.

Pomocné látky se známým účinkem: 0,675 mg methylparabenu/ml  
0,075 mg propylparabenu/ml  
0,4 g roztoku maltitolu/ml

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Perorální roztok.

Čirý a bezbarvý roztok.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Xyzal 0,5 mg/ml perorální roztok je indikován k symptomatické léčbě alergické rinitidy (včetně perzistující alergické rinitidy) a urtikarie u dospělých a dětí od 2 let věku.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

##### Dávkování

Dospělí a dospívající od 12 let věku:

Doporučená denní dávka je 5 mg (10 ml roztoku).

##### *Starší pacienti*

U starších pacientů se středně závažnou až závažnou poruchou funkce ledvin se doporučuje upravit dávku (viz níže Porucha funkce ledvin).

##### *Porucha funkce ledvin*

Intervaly podávání se musí individuálně přizpůsobit podle renálních funkcí. Úpravu dávkování je možné určit pomocí následující tabulky. K použití této tabulky je třeba stanovení clearance kreatininu ( $CL_{CR}$ ) v ml/min.  $CL_{CR}$  (ml/min) lze vypočítat na základě hodnoty sérového kreatininu (mg/dl) pomocí následujícího vzorce:

$$CL_{CR} = \frac{[140 - \text{věk (roky)}] \times \text{hmotnost (kg)}}{72 \times \text{kreatinin v séru (mg/dl)}} \quad (\times 0,85 \text{ pro ženy})$$

Úprava dávkování u pacientů s poruchou funkce ledvin:

Skupina	Clearance kreatininu (ml/min)	Dávkování a frekvence
Normální funkce ledvin	≥80	5 mg jednou denně
Mírná porucha funkce ledvin	50 - 79	5 mg jednou denně
Středně závažná porucha funkce ledvin	30 - 49	5 mg jednou za 2 dny
Závažná porucha funkce ledvin	<30	5 mg jednou za 3 dny
Konečné stádium onemocnění ledvin - dialyzovaní pacienti	<10	kontraindikováno

U pediatrických pacientů s poruchou funkce ledvin se dávka musí individuálně přizpůsobit podle renální clearance pacienta a jeho tělesné hmotnosti. Nejsou k dispozici žádné specifické údaje pro děti s poruchou funkce ledvin.

#### *Porucha funkce jater*

U pacientů jen s poruchou funkce jater není potřeba žádná úprava dávkování. U pacientů s poruchou funkce jater i ledvin se doporučuje úprava dávkování (viz výše Porucha funkce ledvin).

#### *Pediatrická populace*

Děti od 6 do 12 let věku:

Doporučená denní dávka je 5 mg (10 ml roztoku).

Děti od 2 do 6 let věku:

Doporučená denní dávka je 2,5 mg a má se podávat ve 2 dávkách po 1,25 mg (2,5 ml roztoku 2x denně).

I když jsou k dispozici některé klinické údaje u dětí od 6 měsíců do 12 let věku (viz body 4.8, 5.1 a 5.2), tyto údaje nejsou dostačující pro doporučení podávání levocetirizinu kojencům a batolatům mladším 2 let (viz také bod 4.4).

#### Způsob podání

Balení obsahuje perorální stříkačku. Příslušný objem perorálního roztoku má být odměřen perorální stříkačkou a vystříknut na lžici nebo do sklenice s vodou. Perorální roztok se musí užít ihned po naředění a může se užívat s jídlem nebo bez jídla.

#### Délka podávání

Intermitentní alergická rinitida (příznaky trvající méně než 4 dny v týdnu nebo méně než 4 týdny v roce) má být léčena podle charakteru onemocnění a anamnézy; léčbu je možné přerušit po vymizení příznaků a znovu zahájit při jejich opětovném nástupu. U perzistující alergické rinitidy (příznaky trvající déle než 4 dny v týdnu nebo déle než 4 týdny v roce) může být pacientovi navržena kontinuální léčba po dobu expozice alergenům.

Jsou k dispozici klinické údaje s podáváním levocetirizinu po dobu léčby až 6 měsíců. Roční klinická zkušenost je k dispozici pro cetirizin (racemát) v indikacích chronická urtikarie a chronická alergická rinitida.

### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku, na cetirizin, na hydroxyzin, na jiný piperazinový derivát nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Závažná porucha funkce ledvin s clearance kreatininu nižší než 10 ml/min.

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Při současném požívání alkoholu je doporučena opatrnost (viz bod 4.5).

Xyzal 0,5 mg/ml perorální roztok obsahuje methylparaben a propylparaben, které mohou vyvolat alergické reakce (pravděpodobně opožděné).

Opatrnost se doporučuje u pacientů s epilepsií nebo s rizikem výskytu křečí, protože levocetirizin může způsobit zhoršení záchvatu.

Xyzal 0,5 mg/ml perorální roztok obsahuje roztok maltitolu: pacienti se vzácně se vyskytující dědičnou intolerancí fruktózy tento přípravek nemají užívat.

Pozornost je třeba věnovat pacientům s predispozičními faktory retence moči (např. míšň léze, hyperplazie prostaty), protože levocetirizin může zvyšovat riziko retence moči.

Odpověď na alergologické kožní testy je tlumena antihistaminiky a je třeba dodržet "wash-out period" ( fáze vyloučení) (3 dny) před jejich provedením.

Pruritus se může objevit, když se levocetirizin přestane užívat, dokonce i když se tyto příznaky nevyskytovaly před zahájením léčby. Tyto příznaky mohou samovolně vymizet. Příznaky mohou být v některých případech intenzivní a mohou vyžadovat opět začít s léčbou. Příznaky by po opětovném zahájení léčby měly vymizet.

#### Pediatrická populace

I když jsou k dispozici některé klinické údaje u dětí od 6 měsíců do 12 let věku (viz body 4.8, 5.1 a 5.2), tyto údaje nejsou dostačující pro doporučení podávání levocetirizinu kojencům a batolatům mladším než 2 roky.

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

S levocetirizinem se neprováděly žádné interakční studie (ani studie s induktory CYP3A4); studie s racemátem (cetirizinem) prokázaly, že se nevyskytují žádné klinicky významné nežádoucí interakce (s antipyrenem, azithromycinem, cimetidinem, diazepamem, erythromycinem, glipizidem, ketokonazolem a pseudoefedrinem). Ve studii s opakovaným podáváním theofylinu (400 mg jednou denně) byl pozorován malý pokles clearance cetirizinu (16%); dostupnost theofylinu nebyla současným podáváním cetirizinu změněna.

Ve studii s opakovanými dávkami ritonaviru (600 mg dvakrát denně) a cetirizinu (10 mg denně) byl rozsah expozice cetirizinu zvýšen asi o 40 %, zatímco dispozice ritonaviru byla mírně změněna (-11 %) po současném podávání cetirizinu.

Stupeň absorpce levocetirizinu není ovlivněn jídlem, snižuje se však rychlost absorpce.

U citlivých pacientů může současné podávání cetirizinu nebo levocetirizinu a alkoholu nebo jiných látek tlumících CNS způsobit další snížení bdělosti a výkonnosti.

### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

#### Těhotenství

Údaje o podávání levocetirizinu těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici (méně než 300 ukončených těhotenství). Avšak velké množství údajů (více než 1000 ukončených těhotenství) pro cetirizin (racemát levocetirizinu) u těhotných žen nenaznačuje žádné malformační účinky nebo

feto/neonatální toxicitu. Studie na zvířatech nenaznačují žádné přímé či nepřímé škodlivé účinky na březost, embryonální/fetální vývoj, porod nebo postnatální vývoj (viz bod 5.3). Podávání levocetirizinu v těhotenství lze zvážit, pokud je to nezbytně nutné.

#### Kojení

Pro cetirizin (racemát levocetirizinu) bylo prokázáno vylučování do mateřského mléka. Tudíž vylučování levocetirizinu do lidského mateřského mléka je pravděpodobné. Nežádoucí účinky spojené s užíváním levocetirizinu mohou být pozorovány u kojenců. Proto je třeba opatrnosti při předepisování levocetirizinu kojícím ženám.

#### Fertilita

Pro levocetirizin nejsou k dispozici žádné klinické údaje.

### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Srovnávací klinické studie neprokázaly, že levocetirizin v doporučené dávce ovlivňuje duševní bdělost, reaktivitu nebo schopnost řídit. Přesto mohou někteří pacienti pociťovat během léčby levocetirizinem somnolenci, únavu nebo astenii. Proto pacienti, kteří se chystají řídit, vykonávat potenciálně nebezpečné činnosti nebo obsluhovat stroje, mají vzít v úvahu svou reakci na léčivý přípravek.

### **4.8 Nežádoucí účinky**

#### Klinické studie

##### *Dospělí a dospívající od 12 let věku*

V terapeutických studiích u žen a mužů ve věku od 12 do 71 let mělo 15,1 % pacientů ve skupině s 5 mg levocetirizinu alespoň jeden nežádoucí účinek v porovnání s 11,3 % ve skupině s placebem. 91,6 % těchto nežádoucích účinků bylo mírných až středně závažných.

V klinických terapeutických studiích bylo pro nežádoucí účinky vyřazeno 1,0 % (9/935) pacientů užívajících 5 mg levocetirizinu a 1,8 % (14/771) užívajících placebo.

Klinických terapeutických studií s levocetirizinem se účastnilo 935 pacientů, kteří užívali doporučenou dávku 5 mg léčivého přípravku denně. V souhrnu dat z těchto studií byly hlášeny následující incidence nežádoucích účinků s frekvencí 1 % nebo vyšší (část:  $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ) po podání 5 mg levocetirizinu nebo placeba:

<b>Preferovaný název (WHOART)</b>	<b>Placebo (n = 771)</b>	<b>Levocetirizin 5 mg (n = 935)</b>
Bolest hlavy	25 (3,2 %)	24 (2,6 %)
Somnolence	11 (1,4 %)	49 (5,2 %)
Sucho v ústech	12 (1,6 %)	24 (2,6 %)
Únava	9 (1,2 %)	23 (2,5 %)

Dále byl pozorován méně častý výskyt nežádoucích účinků (méně časté  $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ) jako astenie a bolest břicha.

Výskyt sedativních nežádoucích účinků léku, jako je somnolence, únava a astenie, byl obecně pozorován častěji (8,1 %) po 5 mg levocetirizinu než po užití placeba (3,1 %).

#### Pediatrická populace

Ve dvou placebem kontrolovaných studiích u pediatrických pacientů ve věku 6–11 měsíců a ve věku 1 rok až méně než 6 let užívalo 159 subjektů levocetirizin v dávce 1,25 mg denně po dobu 2 týdnů respektive

1,25 mg 2x denně. Byla hlášena následující frekvence nežádoucích účinků s mírou výskytu 1 % nebo vyšší pro levocetirizin a placebo.

<b>Třídy orgánových systémů a preferovaný název</b>	<b>Placebo (n=83)</b>	<b>Levocetirizin (n=159)</b>
<b>Gastrointestinální poruchy</b>		
Průjem	0	3(1,9 %)
Zvracení	1(1,2 %)	1(0,6 %)
Zácpa	0	2(1,3 %)
<b>Poruchy nervového systému</b>		
Somnolence	2(2,4 %)	3(1,9 %)
<b>Psychiatrické poruchy</b>		
Poruchy spánku	0	2(1,3 %)

Ve dvojitě zaslepených placebem kontrolovaných studiích 243 dětí ve věku 6–12 let užívalo 5 mg levocetirizinu denně po různou dobu – v rozmezí méně než 1 týden až 13 týdnů. Byla hlášena následující frekvence nežádoucích účinků s mírou výskytu 1% nebo vyšší pro levocetirizin nebo placebo.

<b>Preferovaný název</b>	<b>Placebo (n=240)</b>	<b>Levocetirizin 5mg (n=243)</b>
Bolest hlavy	5(2,1 %)	2(0,8 %)
Somnolence	1(0,4 %)	7(2,9 %)

I když klinické údaje uváděné v tomto bodě jsou pro děti ve věku 6 měsíců až 12 let, jak je uvedeno v bodech 4.2 a 4.4, nejsou k dispozici dostatečné údaje pro doporučení podávání levocetirizinu kojencům a batolatům mladším než 2 roky.

#### Zkušenosti po uvedení na trh

Nežádoucí účinky hlášené z postmarketingových zkušeností jsou uvedeny níže podle tříd orgánových systémů a podle frekvence. Frekvence je definována takto: velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ), velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

- Poruchy imunitního systému:  
není známo: hypersenzitivita včetně anafylaxe.
- Poruchy metabolismu a výživy:  
není známo: zvýšená chuť k jídlu.
- Psychiatrické poruchy:  
není známo: agrese, agitovanost, halucinace, deprese, insomnie, sebevražedné myšlenky, noční můry. \*
- Poruchy nervového systému:  
není známo: konvulze, parestezie, závratě, synkopa, tremor, dysgeuzie.
- Poruchy ucha a labyrintu:  
není známo: vertigo.
- Poruchy oka:  
není známo: poruchy vidění, rozmazané vidění, okulygyrie. \*
- Srdeční poruchy:  
není známo: palpitace, tachykardie.
- Respirační, hrudní a mediastinální poruchy:

- není známo: dyspnoe.
- Gastrointestinální poruchy:  
není známo: nauzea, zvracení, průjem.
- Poruchy jater a žlučových cest:  
není známo: hepatitida.
- Poruchy ledvin a močových cest:  
není známo: dysurie, retence moči.
- Poruchy kůže a podkožní tkáň:  
není známo: angioneurotický edém, fixní lékový exantém, pruritus, vyrážka, kopřivka.
- Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň:  
není známo: myalgie, artralgie.
- Celkové poruchy a reakce v místě aplikace:  
není známo: edém.
- Vyšetření:  
není známo: zvýšení tělesné hmotnosti, abnormální jaterní funkční testy.

Methylparaben a propylparaben mohou vyvolat alergické reakce (pravděpodobně opožděné).

#### Popis vybraných nežádoucích účinků

Pruritus byl hlášen po přerušení léčby levocetirizinem.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek).

\*Všimněte si prosím změny v informacích o léčivém přípravku.

## **4.9 Předávkování**

### Příznaky

Příznaky předávkování mohou zahrnovat ospalost u dospělých. U dětí se může na počátku léčby objevit rozrušení a neklid následované ospalostí.

### Léčba předávkování

Není známo žádné specifické antidotum levocetirizinu.

Pokud dojde k předávkování, doporučuje se symptomatická nebo podpůrná léčba. Pokud je doba od požití léku krátká, je možné zvážit provedení výplachu žaludku. Levocetirizin není možné účinně odstranit hemodialýzou.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: antihistaminika pro systémovou aplikaci, piperazinové deriváty.

ATC kód: R06AE09.

### Mechanismus účinku

Levocetirizin, (R) enantiomer cetirizinu, je účinný a selektivní antagonist periferálních H<sub>1</sub>-receptorů. Vazebné studie prokázaly, že levocetirizin má vysokou afinitu k lidským H<sub>1</sub>-receptorům (K<sub>i</sub>=3,2 nmol/l). Levocetirizin má dvojnásobnou afinitu ve srovnání s cetirizinem (K<sub>i</sub>=6,3 nmol/l). Levocetirizin se uvolňuje z H<sub>1</sub>-receptorů s poločasem 115±38 min. Levocetirizin dosahuje po jednorázovém podání 90% obsazenosti receptorů za 4 hodiny a 57% obsazenosti za 24 hodin.

Farmakodynamické studie u zdravých dobrovolníků prokázaly, že levocetirizin má v poloviční dávce účinek srovnatelný s cetirizinem jak na kůži, tak i v nose.

### Farmakodynamické účinky

Farmakodynamická aktivita levocetirizinu byla studována v následujících randomizovaných kontrolovaných studiích:

Ve studii porovnávací účinek 5 mg levocetirizinu, 5 mg desloratadinu a placebo na histaminem indukovaný "wheal and flare" vedla léčba levocetirizinem k jeho statisticky významnému zmenšení (p<0,001) v porovnání s placebem a desloratadinem – tento účinek byl nejvyšší po prvních 12 hodinách a přetrvával po dobu 24 hodin.

V placebem kontrolovaných studiích v modelu komorové expozice alergenům byl pozorován nástup účinku 5 mg levocetirizinu na příznaky vyvolané pylem jednu hodinu po podání léčiva.

V *in vitro* studiích (Boydenova komůrka a tkáňové kultury) bylo prokázáno, že levocetirizin inhibuje eotaxinem indukovanou transendoteliální migraci eozinofilů přes dermální i plicní buňky.

Farmakodynamická experimentální studie *in vivo* (metoda kožní komůrky) prokázala po podání 5 mg levocetirizinu u 14 dospělých pacientů v porovnání s placebem tři hlavní inhibiční mechanismy (inhibici uvolňování VCAM-1, modulaci vaskulární permeability a pokles uvolňování eozinofilů) na reakci vyvolanou pylem v prvních 6 hodinách.

### Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost a bezpečnost levocetirizinu byla prokázána v řadě dvojité zaslepených, placebem kontrolovaných klinických studií u dospělých pacientů se sezónní, celoroční i perzistující alergickou rinitidou. V některých studiích bylo prokázáno, že levocetirizin výrazně zlepšuje příznaky alergické rinitidy včetně nazální obstrukce.

Šestiměsíční klinická studie s 551 dospělými pacienty (z toho 276 bylo léčeno levocetirizinem) s perzistující alergickou rinitidou (s příznaky přítomnými 4 dny v týdnu po dobu nejméně čtyř po sobě jdoucích týdnů) a citlivostí na roztoče a pyly trav prokázala, že levocetirizin v dávce 5 mg byl klinicky a statisticky významně účinnější než placebo z hlediska celkového zmírnění skóre příznaků alergické rinitidy v celém průběhu trvání studie bez výskytu tachyfyaxe. Během trvání celé studie levocetirizin významně zlepšil kvalitu života pacientů.

V placebem kontrolované klinické studii, zahrnující 166 pacientů s chronickou idiopatickou urtikárií, bylo 85 pacientů léčeno placebem a 81 pacientů levocetirizinem 5 mg 1x denně po dobu více než 6 týdnů. Léčba levocetirizinem vedla k významnému snížení závažnosti svědění během prvního týdne a po celou dobu trvání léčby v porovnání s placebem. Levocetirizin také v porovnání s placebem vedl k rozsáhlému zlepšení kvality života z hlediska zdraví, stanovené dermatologickým indexem kvality života.

Jako model pro urtikariální stavy byla studována chronická idiopatická urtikarie. Protože uvolňování histaminu je kauzální faktor při urtikariálních onemocněních, předpokládá se, že levocetirizin bude účinně poskytovat symptomatickou úlevu mimo chronickou idiopatickou urtikarii i pro další urtikariální stavy.

Na EKG nedochází při podávání levocetirizinu k žádnému významnému ovlivnění QT intervalu.

#### Pediatrická populace

Pediatrická bezpečnost a účinnost tablet levocetirizinu byla studována ve dvou placebem kontrolovaných klinických studiích zahrnujících pacienty ve věku od 6 do 12 let věku a trpící sezónní a celoroční alergickou rinitidou. V obou studiích levocetirizin významně zlepšil příznaky a zvýšil kvalitu života pacientů z hlediska zdraví.

U dětí mladších než 6 let byla klinická bezpečnost stanovena z několika krátko- nebo dlouhodobých studií.

- V jedné klinické studii bylo 29 dětí ve věku 2–6 let s alergickou rinitidou léčeno levocetirizinem 1,25 mg 2x denně po dobu 4 týdnů.
- V jedné klinické studii bylo 114 dětí ve věku 1–5 let s alergickou rinitidou nebo chronickou idiopatickou urtikarií léčeno levocetirizinem 1,25 mg 2x denně po dobu 2 týdnů.
- V jedné klinické studii bylo 45 dětí ve věku 6–11 měsíců s alergickou rinitidou nebo chronickou idiopatickou urtikarií léčeno levocetirizinem 1,25 mg 1x denně po dobu 2 týdnů.
- Jedna dlouhodobá klinická studie (18měsíční) s 255 atopickými pacienty léčenými levocetirizinem ve věku 12–24 měsíců při zařazení.

Bezpečnostní profil byl podobný profilům z krátkodobých studií s dětmi ve věku 1–5 let.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Farmakokinetický profil levocetirizinu je lineární a na dávce a čase nezávislý, s nízkou variabilitou mezi jednotlivými pacienty. Farmakokinetický profil je stejný jak po podání samotného enantiomeru, tak i cetirizinu. Nedochází k žádné chirální konverzi v procesu absorpce a eliminace.

#### Absorpce

Po perorálním podání je levocetirizin rychle a ve velkém množství absorbován. U dospělých je maximální plazmatické koncentrace dosaženo za 0,9 hodiny po podání. Ustáleného stavu je dosaženo za 2 dny. Maximální koncentrace je obvykle 270 ng/ml po podání jedné 5 mg dávky a 308 ng/ml po podání opakované dávky 5 mg jednou denně. Míra absorpce není závislá na dávce a není ovlivněna příjmem potravy, ale maximální koncentrace je potravou snížena a zpožděna.

#### Distribuce

U člověka nejsou k dispozici žádné údaje týkající se tkáňové distribuce ani údaje o přechodu levocetirizinu přes hematoencefalickou bariéru. U potkanů a u psů byly nalezeny nejvyšší tkáňové hladiny v játrech a v ledvinách, nejnižší v CNS kompartmentu.

U člověka se levocetirizin váže z 90 % na plazmatické proteiny. Distribuce levocetirizinu je omezená, protože distribuční objem je 0,4 l/kg.

#### Biotransformace

Rozsah metabolismu levocetirizinu u člověka je méně než 14 % dávky, a proto se předpokládá, že rozdíly dané genetickým polymorfismem nebo současným podáváním enzymatických inhibitorů jsou zanedbatelné. Metabolická přeměna spočívá v aromatické oxidaci, N- a O- dealkylaci a konjugaci s taurinem. Proces dealkylace je primárně zprostředkován CYP3A4, zatímco aromatická oxidace zahrnuje mnohonásobné a/nebo neurčené izoformy CYP. Levocetirizin nemá žádný vliv na aktivitu CYP

izoenzymů 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 a 3A4 při koncentracích značně převyšujících maximální koncentrace dosažené při perorální dávce 5 mg.

Vzhledem k jeho nízkému metabolismu a absenci metabolického inhibičního potenciálu je interakce levocetirizinu s jinými látkami, nebo obráceně, nepravděpodobná.

### Eliminace

Plazmatický poločas je u dospělých  $7,9 \pm 1,9$  hodiny. Poločas je kratší u malých dětí. Průměrná zdánlivá celková tělesná clearance u dospělých je  $0,63 \text{ ml/min/kg}$ . Levocetirizin a metabolity jsou vylučovány převážně močí, v průměrném množství  $85,4 \%$  dávky. Vylučování stolicí představuje jenom  $12,9 \%$  dávky. Levocetirizin je vylučován jak glomerulární filtrací, tak i aktivní tubulární sekrecí.

### Zvláštní skupiny pacientů

#### *Porucha funkce ledvin*

Zdánlivá tělesná clearance levocetirizinu koreluje s clearance kreatininu. Proto se doporučuje u pacientů se středně závažnou a závažnou poruchou funkce ledvin upravit intervaly podávání levocetirizinu na základě clearance kreatininu. U pacientů s anurií a v konečném stadiu onemocnění ledvin se snižuje celková tělesná clearance přibližně o  $80 \%$  ve srovnání s normálními subjekty. Množství levocetirizinu odstraněného v průběhu standardní 4hodinové hemodialýzy bylo  $<10 \%$ .

#### *Pediatrická populace*

Údaje z pediatrické farmakokinetické studie s perorálním podáním jednorázové dávky 5 mg levocetirizinu u 14 dětí ve věku 6–11 let s tělesnou hmotností v rozmezí 20–40 kg ukazují, že  $C_{\max}$  a AUC hodnoty jsou asi 2x vyšší, než bylo zjištěno u zdravých dospělých dobrovolníků ve zkřížené srovnávací studii. U této pediatrické populace byla střední hodnota  $C_{\max}$   $450 \text{ ng/ml}$ , vyskytující se průměrně v čase 1,2 hodiny, hmotnostně normalizovaná celková tělesná clearance o  $30 \%$  vyšší a poločas eliminace o  $24 \%$  kratší ve srovnání s dospělými. Nebyla provedena farmakokinetická studie u pediatrických pacientů mladších než 6 let. Retrospektivní populační farmakokinetická analýza byla provedena u 323 subjektů (181 dětí ve věku 1–5 let, 18 dětí ve věku 6–11 let a 124 dospělých ve věku 18–55 let), kteří dostali jednorázové nebo násobné dávky levocetirizinu v rozmezí 1,25–30 mg. Údaje z této analýzy ukázaly, že po podání 1,25 mg jednou denně dětem ve věku 6 měsíců až 5 let se očekávají plazmatické koncentrace podobné jako u dospělých, kterým bylo podáváno 5 mg jednou denně.

#### *Starší pacienti*

U starších subjektů jsou k dispozici pouze omezené údaje. Po opakovaném denním perorálním podání 30 mg levocetirizinu po dobu 6 dní u 9 starších subjektů (65–74 let) byla celková tělesná clearance asi o  $33 \%$  nižší ve srovnání s mladšími subjekty. Dispozice racemického cetirizinu se ukázala být více závislá na renální funkci než na věku. Toto zjištění je patrně platné i pro levocetirizin, neboť oba, levocetirizin i cetirizin, jsou převážně vylučovány močí. Tudíž u starších pacientů má být dávka levocetirizinu nastavena podle jejich renální funkce.

#### *Pohlaví*

Farmakokinetické výsledky pro 77 pacientů (40 mužů, 37 žen) byly hodnoceny pro možný vliv pohlaví. Poločas byl o něco kratší u žen ( $7,08 \pm 1,72$  hod) než u mužů ( $8,62 \pm 1,84$  hod), avšak perorální clearance vztahovaná na tělesnou hmotnost u žen ( $0,67 \pm 0,16 \text{ ml/min/kg}$ ) se jeví jako srovnatelná s mužskou ( $0,59 \pm 0,12 \text{ ml/min/kg}$ ). Stejná denní dávka a dávkovací interval jsou použitelné pro muže i ženy s normální renální funkcí.

#### *Rasa*

Vliv lidské rasy na levocetirizin nebyl studován. Protože levocetirizin je převážně vylučován renálně a nejsou žádné významné rasové rozdíly v clearance kreatininu, neočekávají se rozdílné farmakokinetické

charakteristiky levocetirizinu napříč rasami. Nebyly pozorovány žádné rasově závislé rozdíly v kinetice racemického cetirizinu.

#### *Porucha funkce jater*

Farmakokinetika levocetirizinu u pacientů s poruchou funkce jater nebyla zkoumána. U pacientů s chronickým jaterním onemocněním (hepatocelulární, cholestatickou a biliární cirhózou), kterým bylo podáno 10 nebo 20 mg racemátu cetirizinu jednorázově, došlo v porovnání se zdravými subjekty k 50% prodloužení poločasu a ke 40% snížení clearance.

#### Farmakokinetický/farmakodynamický vztah

Účinek na histaminem vyvolané kožní reakce není přímou funkcí plazmatické koncentrace.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, kancerogenního potenciálu, reprodukční toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Trihydrát natrium-acetátu (na úpravu pH)

Kyselina octová 99% (na úpravu pH)

Methylparaben (E218)

Propylparaben (E216)

Glycerol 85%

Roztok maltitolu (E965)

Sodná sůl sacharinu

Ovocné aroma obsahuje:

triacetin (E1518)

benzaldehyd

silice oplodí sladkého pomeranče

vanilin

ethyl-butyrát

koncentrovaná silice oplodí sladkého pomeranče

isoamyl-acetát

allyl-kaproát

undekalakton-gamma

citral

geraniol

citronello

tokoferol-alfa (E307)

Čištěná voda

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

2 roky

Po prvním otevření: 3 měsíce

#### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

#### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Lahvička typu III ze skla jantarové barvy uzavřená bílým polypropylenovým dětským bezpečnostním uzávěrem, v papírové krabičce, která také obsahuje 10 ml perorální stříkačku kalibrovanou po 0,25 ml (polyethylen, polystyren).

Velikost balení: 75 ml, 150 ml a 200 ml

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

#### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Žádné zvláštní požadavky.

### **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

UCB s.r.o.

Thámová 13

186 00 Praha 8

Česká republika

### **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

24/202/06-C

### **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 14.06.2006

Datum posledního prodloužení registrace: 18.11.2014

### **10. DATUM REVIZE TEXTU**

15. 6. 2018