

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ксизал 0,5 mg/ml перорален разтвор  
Xyzal 0,5 mg/ml oral solution

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 ml перорален разтвор съдържа 0,5 mg левоцетиризинов дихидрохлорид (levocetirizine dihydrochloride).

#### Помощни вещества с известно действие:

0,675 mg метилпарахидроксибензоат/ml  
0,075 mg пропилпарахидроксибензоат/ml  
0,4 g течен малтитол/ml

За пълния състав на помощните вещества вижте точка 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Перорален разтвор.  
Бистра и безцветна течност.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Терапевтични показания

Ксизал 0,5 mg/ml е показан за симптоматично лечение на алергичен ринит (включително персистиращ алергичен ринит) и уртикария при възрастни и деца на възраст над 2 години.

#### 4.2 Дозировка и начин на приложение

##### Дозировка

Възрастни и юноши над 12 години:  
Дневната препоръчителна доза е 5 mg (10 ml разтвор).

##### *Пациенти в старческа възраст*

При пациенти в старческа възраст с умерено до тежко бъбречно увреждане се препоръчва корекция на дозата (вж. Бъбречно увреждане по-долу).

##### *Бъбречно увреждане*

Честотата на приема трябва да се индивидуализира в съответствие с бъбречната функция. Използвайте приложената по-долу таблица за адаптиране на дозата, както е посочено. За да се ползва тази таблица за дозиране е необходимо да се определи креатининовия клирънс на пациента (CL<sub>Cr</sub>), изразен в ml/min. CL<sub>Cr</sub> (ml/min) може да се определи от измерения серумен креатинин (mg/dl) с помощта на следната формула:

$$CL_{Cr} = \frac{[140 - \text{възрастта (години)}] \times \text{теглото (кг)}}{72 \times \text{серумен креатинин (mg/dl)}} \quad (\times 0,85 \text{ при жени})$$

Адаптиране на дозата при пациенти с нарушена бъбречна функция:

Група	Креатининов клирънс (ml/min)	Доза и честота на прилагане
Нормална	≥ 80	5 mg веднъж дневно
Лека	50 - 79	5 mg веднъж дневно
Умерена	30 - 49	5 mg веднъж на всеки 2 дни
Тежка	< 30	5 mg веднъж на всеки 3 дни
Пациенти в краен стадии на бъбречно заболяване - Пациенти на диализа	< 10	противопоказно

При педиатрични пациенти с бъбречно увреждане, дозата трябва да се адаптира индивидуално в зависимост от бъбречния клирънс и телесната маса на пациента. Няма специфични данни при деца с бъбречно увреждане.

#### *Чернодробно увреждане*

Не се налага промяна на дозата при пациенти, единствено с чернодробно увреждане. При пациенти с чернодробно и бъбречно увреждане се препоръчва промяна на дозата (вж. по-горе Бъбречно увреждане).

#### *Педиатрична популация*

Деца на възраст от 6 до 12 години:

Дневната препоръчителна доза е 5 mg (10 ml разтвор).

Деца на възраст от 2 до 6 години:

Дневната препоръчителна доза е 2,5 mg, разделена на два приема от по 1,25 mg (2,5 ml разтвор два пъти дневно).

Дори и да съществуват някои клинични данни при деца на възраст от 6 месеца до 12 години (вж. точка 4.8, 5.1 и 5.2), тези данни не са достатъчни, за да подкрепят приложението на левоцетиризин при кърмачета и деца на възраст под 2 години (вж. също точка 4.4).

#### Начин на приложение

В опаковката е включена спринцовка за прилагане на перорални форми. Подходящият обем перорален разтвор трябва да се измерва със спринцовката за прилагане на перорални форми и да се излива в лъжица или в чаша вода. Пероралният разтвор трябва да се приема перорално веднага след разреждане и може да се приема с или без храна.

Продължителност на лечението:

Интермитентният алергичен ринит (симптоми, изпитвани в продължение на по-малко от четири дни в седмицата или за по-малко от четири седмици в годината) трябва да се лекува в зависимост от заболяването и неговата анамнеза; лечението може да се спре веднага след изчезването на симптомите и може да се поднови, когато симптомите се появят отново. При персистиращ алергичен ринит (симптоми изпитвани в продължение на повече от четири дни в седмицата или повече от четири седмици в годината), може да се назначи продължително лечение на пациента през периода на експозиция към алергена.

Съществува клиничен опит с приложението на левоцетиризин за периоди на лечение в продължение на поне 6 месеца. При пациенти с хронична уртикария или хроничен алергичен ринит, съществува клиничен опит с приложението на цетиризин (рацемат) за период до една година.

### 4.3 Противопоказания

Свърхчувствителност към активното вещество, към цетиризин, към хидроксизин, или някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Тежко бъбречно увреждане и креатининов клирънс под 10 ml/min.

### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Препоръчва се повишено внимание при едновременна употреба на алкохол (вж. точка 4.5).

Ксизал 0,5 mg/ml съдържа метилпарахидроксибензоат и пропилпарахидроксибензоат, което може да предизвика алергични реакции (вероятно от забавен тип).

Препоръчва се повишено внимание при пациенти с епилепсия и пациенти с риск от конвулсии, тъй като левоцетиризин може да предизвика влошаване на пристъпите.

Ксизал 0,5 mg/ml съдържа течен малтитол.

Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към фруктоза не трябва да приемат този лекарствен продукт.

Препоръчва се повишено внимание при пациенти с предразполагащи фактори към задържане на урина (напр. увреждане на гръбначния стълб, хиперплазия на простата), тъй като левоцетиризин може да увеличи риска от задържане на урина.

Реакцията на кожни тестове за алергия се инхибира от антихистамини и се изисква период на очистване (от 3 дни), преди да бъдат извършени.

Може да се появи сърбеж при спиране на левоцетиризин, дори ако тези симптоми не са били налични преди започване на лечението. Симптомите могат да отзвучат спонтанно. В някои случаи симптомите могат да бъдат интензивни и да наложат повторно лечение. Симптомите трябва да отзвучат при рестартиране на лечението.

#### Педиатрична популация

Дори и да съществуват някои клинични данни при деца на възраст от 6 месеца до 12 години (вж. точка 4.8, 5.1 и 5.2), тези данни не са достатъчни, за да подкрепят приложението на левоцетиризин при кърмачета и деца на възраст под 2 години.

### 4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействията с левоцетиризин (включително с индукторите на CYP3A4); проучванията с рацематното вещество цетиризин не показват клинично значими нежелани взаимодействия (с антипирин, азитромицин, циметидин, диазепам, еритромицин, глипизид, кетоконазол и псевдоефедрин). В изпитване с многократни дози теофилин (400 mg веднъж дневно) е наблюдавано слабо намаление на клирънса на цетиризин (16%), като степента на диспозиция на теофилин не се променя при едновременно приложение на цетиризин.

В проучвания с многократно приложение на ритонавир (600 mg два пъти дневно) и цетиризин (10 mg дневно), степента на експозиция на цетиризин е била повишена с около 40%, докато диспозицията на ритонавир леко е била понижена (-11%) при съпътстващо приложение на цетиризин.

Степента на абсорбция на левоцетиризин не се намалява от храната, въпреки че скоростта на абсорбция е понижена.

При чувствителни пациенти, едновременната употреба на цетиризин или левоцетиризин с алкохол или други депресанти на ЦНС, може да причини допълнително понижаване на вниманието и да наруши изпълнението на дейностите.

#### 4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

##### Бременност

Липсват данни или са налични ограничени данни (по-малко от 300 случая на изход от бременността), за употребата на левоцетиризин при бременни жени. Въпреки това, за цетиризин, рацематът на левоцетиризин, голямо количество данни (повече от 1000 случая на изход от бременността) за бременни жени, не показват малформативна или фето/неонатална токсичност. Проучванията при животни не показват преки или косвени вредни ефекти по отношение на бременността, развитието на ембриона/плода, раждането или постнаталното развитие (вж. точка 5.3).

Употребата на левоцетиризин може да се обмисли по време на бременност, ако е необходима.

##### Кърмене

Установено е, че цетиризин, рацематът на левоцетиризин, се отделя в кърмата при хора. Ето защо е възможно отделянето на цетиризин в кърмата. Може да се наблюдават нежелани лекарствени реакции, свързани с левоцетиризин при кърмачета на естествено хранене.

Поради това, предписването на левоцетиризин на кърмещи жени трябва да бъде с повишено внимание.

##### Фертилитет

Няма налични клинични данни за ефекта на левоцетиризин върху фертилитета.

#### 4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Сравнителните клинични изпитвания показват, че левоцетиризин, в препоръчаната доза, не нарушава вниманието, реакцията и способността за шофиране.

Въпреки това, някои пациенти могат да почувстват сънливост, умора и астения при употребата на левоцетиризин. Ето защо, пациентите, възнамеряващи да шофират, да извършват потенциално опасни дейности или да работят с машини, трябва да имат предвид въздействието на лекарствения продукт.

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

##### Клинични изпитвания

##### *Възрастни и деца на възраст над 12 години*

При терапевтични изпитвания, при жени и мъже на възраст от 12 до 71 години, 15,1% от пациентите в групата на приемащите левоцетиризин 5 mg са имали най-малко една нежелана лекарствена реакция, в сравнение с плацебо групата, където този процент е бил 11,3%. 91,6% от тези нежелани реакции са били леки до умерени.

При терапевтични проучвания, скоростта на отпадане поради нежелани събития е 1,0% (9/935) с левоцетиризин 5 mg и 1,8% (14/771) с плацебо.

Клиничните изпитвания с левоцетиризин включват 935 пациенти, приемащи този лекарствен продукт в препоръчаната доза от 5 mg дневно. От така събраните данни са били съобщавани следните нежелани лекарствени реакции с честота от 1% или повече (чести: >1/100 до <1/10), при приложението на 5 mg левоцетиризин или плацебо:

Препоръчителен термин (WHOART)	Плацебо (n = 771)	Левоцетиризин 5 mg (n = 935)
Главоболие	25 (3,2%)	24 (2,6%)
Сомнолентност	11 (1,4%)	49 (5,2%)

Сухота в устата	12 (1,6%)	24 (2,6%)
Умора	9 (1,2%)	23 (2,5%)

Наблюдавани са и други нежелани лекарствени реакции (нечести  $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ), като астения и болки в корема.

Честотата на седативните нежелани лекарствени реакции като сомнолентност, умора и астения са наблюдавани по-често с 5 mg левоцетиризин (8,1%), в сравнение с плацебо (3,1%).

#### *Педиатрична популация*

В две плацебо-контролирани изпитвания при педиатрични пациенти на възраст 6-11 месеца и на възраст от 1 година до под 6 години, 159 пациенти са приемали левоцетиризин в доза съответно 1,25 mg дневно в продължение на 2 седмици и 1,25 mg два пъти дневно. Следната честота на нежелани лекарствени реакции е съобщена с честота 1% или по-голяма с левоцетиризин или плацебо.

Системо-Органни Класове и Препоръчителен термин	Плацебо (n=83)	Левоецетиризин (n=159)
<b>Стомашно-чревни нарушения</b>		
Диария	0	3(1,9%)
Повръщане	1(1,2%)	1(0,6%)
Констипация	0	2(1,3%)
<b>Нарушения на нервната система</b>		
Сомнолентност	2(2,4%)	3(1,9%)
<b>Психични нарушения</b>		
Нарушение на съня	0	2(1,3%)

Двойно-слепи плацебо-контролирани изпитвания са проведени при деца на възраст 6-12 години, като 243 деца са приемали левоцетиризин 5 mg дневно в продължение на различни периоди, вариращи от по-малко от 1 седмица до 13 седмици. Съобщени са следните нежелани лекарствени реакции с левоцетиризин или плацебо с честота 1% или по-голяма.

Предпочитан термин	Плацебо (n=240)	Левоецетиризин 5mg (n=243)
Главоболие	5(2,1%)	2(0,8%)
Сомнолентност	1(0,4%)	7(2,9%)

Както е посочено в точка 4.2 и 4.4, моля, имайте предвид, че дори ако клиничните данни, представени в тази точка, да са налични за деца на възраст от 6 месеца до 12 години, ние нямаме достатъчно данни, които да подкрепят прилагането на продукта при кърмачета и малки деца на възраст под 2 години.

#### Пост-маркетингов опит

Нежелани реакции, съобщени от пост-маркетинговия опит, са подредени по системо-органна класификация и честота. Честотата е определена, както следва: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10000$  до  $< 1/1000$ ), много редки ( $< 1/10000$ ) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

- Нарушения на имунната система:  
С неизвестна честота: свръхчувствителност, включително анафилаксия
- Нарушения на метаболизма и храненето:  
С неизвестна честота: увеличен апетит
- Психични нарушения:  
С неизвестна честота: агресия, възбуда, халюцинации, депресия, безсъние, суицидна идеация, кошмари

- Нарушения на нервната система:  
С неизвестна честота: конвулсии, парестезии, замаяност, синкоп, тремор, дисгеузия
- Нарушения на ухото и лабиринта:  
С неизвестна честота: вертиго
- Нарушения на очите:  
С неизвестна честота: увреждания на зрението, замъглено зрение, окулогирация
- Сърдечни нарушения:  
С неизвестна честота: палпитация, тахикардия
- Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения:  
С неизвестна честота: диспнея
- Стомашно-чревни нарушения:  
С неизвестна честота: гадене, повръщане, диария
- Хепато-билиарни нарушения:  
С неизвестна честота: хепатит
- Нарушения на бъбреците и пикочните пътища:  
С неизвестна честота: дизурия, задръжка на урина
- Нарушения на кожата и подкожната тъкан:  
С неизвестна честота: ангионевротичен оток, фиксиран лекарствен обрив, пруритус, обрив, уртикария
- Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан:  
С неизвестна честота: миалгия, артралгия
- Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:  
С неизвестна честота: оток
- Изследвания:  
С неизвестна честота: повишаване на теллото, отклонения в чернодробните изследвания

Метилпарахидроксибензоат и пропилпарахидроксибензоат могат да предизвикат алергични реакции (вероятно от забавен тип).

#### Описание на избрани нежелани реакции

След прекратяване на приема на левоцетиризин, при много малък брой пациенти се съобщава пруритус.

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез:

Изпълнителна агенция по лекарствата  
ул. „Дамян Груев“ № 8  
1303 София  
Тел.: +359 2 8903417  
уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg)

## **4.9 Предозиране**

### Симптоми

Симптомите при предозиране включват: сънливост при възрастни. При деца е възможно първоначално да настъпят възбуда и неспокойство, последвани от сънливост.

### Действия при предозиране

Няма известен специфичен антидот на левоцетиризин. В случай на предозиране се препоръчва симптоматично или поддържащо лечение. Необходимо е да се направи стомашна промивка

скоро след поглъщане на лекарството. Левоцетиризин не се елиминира ефективно при хемодиализа.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антихистамини за системно приложение, пиперазиново производно, АТС код: R06AE09.

#### Механизъм на действие

Левоецетиризин е (R) енантиомера на цетиризин; той е мощен и селективен антагонист на периферните H<sub>1</sub>-рецептори.

Изпитвания относно свързването показват, че левоецетиризин има висок афинитет към H<sub>1</sub>-рецептори при човека (K<sub>i</sub>=3,2 nmol/l). Левоецетиризин има 2 пъти по-висок афинитет, в сравнение с този на цетиризин (K<sub>i</sub>=6,3 nmol/l). Левоецетиризин се освобождава от H<sub>1</sub>-рецепторите, като периода на полуживот е 115 ± 38 min. След еднократно приложение, свързването на левоецетиризин с рецепторите е 90% след 4 часа и 57% след 24 часа.

Фармакодинамични изпитвания при здрави доброволци показват, че половин доза левоецетиризин има сравнима активност с тази на цетиризин, по отношение на въздействието както върху кожата, така и върху носа.

#### Фармакодинамични ефекти

Фармакодинамичната активност на левоецетиризин е изследвана в рандомизирани, контролирани изпитвания:

В изпитване сравняващо действието на левоецетиризин 5 mg, деслоратадин 5 mg и плацебо върху хистамин индуцирана папула и еритема, лечението с левоецетиризин показва, че той значително намалява образуването на папула и еритема, което е било най-високо през първите 12 часа и продължава 24 часа, (p<0,001) в сравнение с плацебо и деслоратадин.

Началото на действието на левоецетиризин 5 mg за контролиране на провокираните от полен симптоми се наблюдава 1 час след приема при плацебо-контролирани изпитвания с модела на алергенно натоварващата камера.

*In vitro* изпитванията (камера на Бойден и слойно-клетъчна техника) показват, че левоецетиризин инхибира еотаксин-индуцираната еозинофилна трансендотелна миграция както в дермални, така и в белодробни клетки. Фармакодинамичните експериментални изпитвания *in vivo* (кожно-камерна техника) показват три основни ефекта на инхибиране на левоецетиризин 5 mg в първите 6 часа на индуцирана от полени реакция, сравнена с плацебо при 14 възрастни пациенти: подтискане на освобождаването на VCAM-1, модулиране на съдовия пермеабилитет и намаляване активизирането на еозинофилите.

#### Клинична ефикасност и безопасност

Ефективността и безопасността на левоецетиризин е доказана при възрастни пациенти в няколко двойно-слепи, плацебо-контролирани клинични изпитвания, проведени при пациенти, страдащи от сезонен алергичен ринит, целогодишен алергичен ринит или персистиращ алергичен ринит. Левоецетиризин значително подобрява симптомите на алергичния ринит, включително назалната обструкция в някои от изпитванията.

Шестмесечно клинично изпитване при 551 пациенти (включващо 276 пациенти, лекувани с левоецетиризин), страдащи от персистиращ алергичен ринит (наличие на симптоми през 4 дни в

седмицата, в поне 4 последователни седмици), сенсibiliзирани към домашен прах и тревни полени, показва, че левоцетиризин 5 mg е клинично и статистически значимо по-мощен спрямо плацебо при облекчаване на общия симптоматен скор на алергичния ринит през целия период на изпитването, без да предизвика тахифилаксия. През целия период на изпитването, левоцетиризин значимо подобрява качеството на живот на пациентите.

В плацебо-контролирани клинични изпитвания, включващи 166 пациенти, страдащи от хронична идиопатична уртикария, 85 пациенти са били лекувани с плацебо и 81 пациенти с левоцетиризин 5 mg веднъж дневно за шест седмици. Лечението с левоцетиризин води до значително намаляване на силата на сърбежа през първата седмица и през целия период на лечение, сравнено с плацебо. Левоцетиризин също води и до по-голямо подобрене на качеството на живот, свързано със здравето на пациентите, оценено съгласно индекса за Дерматологично качество на живот, спрямо плацебо.

Хроничната идиопатична уртикария е била проучена като модел за уртикариални състояния. Тъй като освобождаването на хистамин е причинно-следствен фактор при уртикариалните заболявания, очаква се левоцетиризин да е ефективен за облекчаване на симптомите и на други свързани с уртикарията състояния, в допълнение към хронична идиопатична уртикария.

ЕКГ изследванията не са показали съответните ефекти на левоцетиризин върху QT интервала.

#### Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността при педиатрични пациенти е изследвана в две плацебо-контролирани клинични изпитвания, включващи пациенти от 6 до 12 години със съответно сезонен и целогодишен алергичен ринит. Левоцетиризин значително е подобрил симптомите и повишил качеството на живот и в двете изпитвания.

При деца на възраст под 6 години, клиничната безопасност е оценена в няколко краткосрочни или дългосрочни терапевтични изпитвания:

- едно клинично изпитване, в което 29 деца на възраст от 2 до 6 години с алергичен ринит са били лекувани с левоцетиризин 1,25 mg два пъти дневно в продължение на 4 седмици;
- едно клинично изпитване, в което 114 деца на възраст от 1 до 5 години с алергичен ринит или хронична идиопатична уртикария са били лекувани с левоцетиризин 1,25 mg два пъти дневно в продължение на 2 седмици;
- едно клинично изпитване, в което 45 деца на възраст от 6 до 11 месеца с алергичен ринит или хронична идиопатична уртикария са били лекувани с левоцетиризин 1,25 mg веднъж дневно в продължение на 2 седмици;
- едно дългосрочно (18 месеца) клинично изпитване с 255 атопични пациента, лекувани с левоцетиризин на възраст 12 до 24 месеца при включването им.

Профилът на безопасност е бил подобен на този при краткосрочните изпитвания, проведени при деца на възраст от 1 до 5 години.

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

Фармакокинетиката на левоцетиризин е линейна, независеща от дозата и времето, с малки индивидуални различия. Фармакокинетичният профил е един и същ, независимо от това дали се прилага като енантиомер или като цетиризин. По време на процесите на резорбция и елиминиране не настъпва хирално преобразуване.

#### Абсорбция

След перорално приложение левоцетиризин се абсорбира бързо и екстензивно. При възрастни, пикови плазмени концентрации се достигат 0,9 часа след приемане на дозата. Равновесни концентрации се установяват след 2 дни. Пиковите плазмени концентрации след приемане на единична доза от 5 mg или при повторен прием са съответно 270 ng/ml и 308 ng/ml. Степента



на абсорбция не зависи от дозата и не се влияе от храната, но след хранене пиковите концентрации са понижени и се достигат за по-дълъг период от време.

#### Разпределение

Няма данни относно тъканното разпределение при човека, както и преминаването на левоцетиризин през кръвно-мозъчната бариера. При плъхове и кучета, най-високи нива са намерени в черния дроб и бъбреците, а най-ниски в ЦНС.

При хора, левоцетиризин се свързва 90% с плазмените протеини. Разпределението на левоцетиризин е ограничено, като обема на разпределение е 0,4 l/kg.

#### Биотрансформация

Степента на метаболизъм на левоцетиризин при човека е по-малко от 14% от дозата, затова се очакват пренебрежими различия в резултат на генетичния полиморфизъм или едновременната употреба на ензимни инхибитори. Метаболитните пътища включват ароматна оксидация, N- и O- деалкилиране и тауриново конюгиране. Деалкилирането се осъществява основно от CYP3A4, докато ароматната оксидация включва множество и/или неидентифицирани CYP изоформи. Левоцетиризин не оказва ефект върху активността на CYP изоензимите 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и 3A4 в концентрации, значително над пиковите, достигнати след перорално приложение на 5 mg доза.

Поради ниската степен на метаболизъм и липсата на метаболитен инхибиращ потенциал, взаимодействия между левоцетиризин и други вещества са малко вероятни.

#### Елиминиране

Плазменият полуживот при възрастни е  $7,9 \pm 1,9$  часа. Полуживотът при малки деца е по-кратък. Средният аперентен общ телесен клирънс при възрастни е 0,63 ml/min/kg. Главният път на отделяне на левоцетиризин и метаболитите му е с урината, средно около 85,4% от приетата доза. Чрез фекалиите се отделя само 12,9% от дозата. Левоцетиризин се отделя както чрез гломерулна филтрация, така и чрез активна тубуларна секреция.

#### Специална популация

##### *Бъбречно увреждане*

Аперентният телесен клирънс на левоцетиризин съответства на креатининовия клирънс. Ето защо се препоръчва при пациенти с умерено до тежко бъбречно увреждане адаптиране на интервала между приемите на левоцетиризин, в съответствие с креатининовия клирънс. При пациенти с анурия и в крайна фаза на бъбречно увреждане, общият телесен клирънс се понижава с около 80% в сравнение със здравите индивиди. Количеството левоцетиризин, отделящ се по време на стандартна 4-часова хемодиализна процедура е < 10%.

##### *Педиатрична популация*

Данните от педиатрично фармакокинетично изпитване с перорално приложение на еднократна доза от 5 mg левоцетиризин при 14 деца на възраст 6-11 години с телесно тегло вариращо между 20 и 40 kg при сравняване на изпитвания показват, че  $C_{max}$  и AUC стойности са около 2 пъти по-високи от наблюдаваните при здрави възрастни пациенти. Средните стойности на  $C_{max}$  е 450 ng/ml се проявяват в средното време от 1,2 часа, тегловно нормализирания общ телесен клирънс е 30% по-голям, а полуживотът е 24% по-кратък в тази педиатрична популация в сравнение с възрастни. Не са провеждани специални фармакокинетични изпитвания при деца на възраст под 6 години. Ретроспективния популационен фармакокинетичен анализ е проведен с 323 пациенти (181 деца на възраст от 1 до 5 години, 18 деца на възраст от 6 до 11 години и 124 възрастни на възраст 18-55 години), които са получавали еднократни или многократни дози левоцетиризин, вариращи от 1,25 mg до 30 mg. Данните, получени от този анализ показват, че приложението на 1,25 mg веднъж дневно при деца на възраст от 6 месеца до 5 години се очаква да доведе до плазмени концентрации, сходни с тези на възрастни пациенти, получаващи 5 mg веднъж дневно.

### *Старческа възраст*

Съществуват ограничени фармакокинетични данни при пациенти в старческа възраст. Веднъж дневното многократно перорално приложение на 30 mg левоцетиризин за 6 дни при 9 пациенти в старческа възраст (на възраст 65-74 години), общият телесен клирънс е около 33% по-нисък в сравнение с този при по-млади възрастни. Разпределението на рацемата цетиризин показва зависимост от бъбречната функция, а не от възрастта. Този извод е приложим и за левоцетиризин, тъй както и двете левоцетиризин и цетиризин се екскретират предимно чрез урината. Поради това дозата на левоцетиризин трябва да се коригира в съответствие с бъбречната функция при пациенти в старческа възраст.

### *Пол*

Фармакокинетичните резултати на 77 пациенти (40 мъже, 37 жени) са оценени за евентуална зависимост от пола. Времето на полуживот е малко по-кратко при жените ( $7,08 \pm 1,72$  h), отколкото при мъжете ( $8,62 \pm 1,84$  h), но коригирания спрямо телесното тегло перорален клирънс при жени ( $0,67 \pm 0,16$  ml/min/kg) се явява съпоставим с този при мъжете ( $0,59 \pm 0,12$  ml/min/kg). Същите дневни дози и дозови интервали са приложими за мъже и жени с нормална бъбречна функция.

### *Раса*

Влиянието на расата върху левоцетиризин не е проучена. Тъй като левоцетиризин се екскретира предимно чрез бъбреците, а няма значими расови различия в креатининовия клирънс, фармакокинетичните характеристики на левоцетиризин не се очаква да бъдат различни в различните раси. Не са наблюдавани свързани с расата разлики в кинетиката на рацемата цетиризин.

### *Чернодробно увреждане*

Не е изпитвана фармакокинетиката на левоцетиризин при пациенти с чернодробна недостатъчност. Пациентите с хронични заболявания на черния дроб (хепатоцелуларен, холестатичен и жлъчна цироза), приемащи еднократна доза 10 или 20 mg от рацемичното вещество цетиризин, имат 50% увеличение на времето на полуживот, както и с 40% намаление на клирънса в сравнение със здрави индивиди.

### Връзка фармакокинетика-фармакодинамика

Ефектът върху хистамин-индуцираните кожни реакции не съответства на плазмените концентрации.

## **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Неклиничните данни не показват особен риск за хората на базата на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, проучвания за токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, канцерогенен потенциал, репродуктивна токсичност и токсичност за развитието.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Натриев ацетат трихидрат (за регулиране на рН)  
Ледена оцетна киселина (за регулиране на рН)  
Метилпарахидроксибензоат (E218)  
Пропилпарахидроксибензоат (E216)  
Глицерол 85%  
Течен малтитол (E965)  
Захарин натрий

Ароматът „тути фрути“ съдържа:  
триацетин (E1518)  
бензалдехид  
портокалово масло  
ванилин  
етилбутират  
портокалово масло, концентрирано  
изоамилацетат  
алил хексаноат  
гама-ундекалактон  
цитрал  
гераниол  
цитронелол  
алфа-токоферол (E307)  
Пречистена вода

## **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо.

## **6.3 Срок на годност**

2 години

След първото отваряне: 3 месеца

## **6.4 Специални условия на съхранение**

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

## **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Кафява стъклена бутилка (стъкло тип Ш), затворена с бяла полипропиленова капачка със защита от деца, в картонена кутия, съдържаща и 10 ml спринцовка за перорално приложение, градуирана на 0,25 ml (полиетилен, полистирен).

Опаковка: 200 ml

## **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Няма специални изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

UCB Pharma GmbH  
Alfred-Nobel-Str. 10  
40789 Monheim  
Германия

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Регистрационен номер: 20210132

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 27 Май 2021

Дата на последно подновяване:

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

03/2021