

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. IME LIJEKA

LAVRENA

5 mg film tableta
levocetirizin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna film tableta LAVRENA sadrži 5 mg levocetirizina dihidrohlorida.

Pomoćne supstance:

Jedna film tableta sadrži 64 mg laktoza monohidrata.

Za ostale pomoćne supstance vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lijek Lavrena je indikovano za simptomatsku terapiju alergijskog rinitisa (uključujući perzistentni alergijski rinitis) i urtikarije kod odraslih osoba i djece uzrasta od 6 i više godina.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli i adolescenti uzrasta od 12 godina i više:

Preporučena dnevna doza je 5 mg (1 film tableta).

Stariji pacijenti

Podešavanje doze se preporučuje kod starijih pacijenata sa umjerenim do teškim oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti u nastavku teksta: „*Oštećenje funkcije bubrega*”).

Oštećenje funkcije bubrega

Interval doziranja mora biti individualno prilagođen prema stanju bubrežne funkcije. Dozu podesiti u skladu sa tabelom datom u nastavku. Da bi podaci iz ove tabele mogli da se primijene, potrebno je odrediti klirens kreatinina (CLcr) u mL/min kod svakog pacijenta. CLcr (mL/min) može se izračunati na osnovu vrijednosti serumskog kreatinina (mg/dL), pomoću sljedeće formule:

$CLcr = \left\{ \left[(140 - \text{uzrast (godine)}) \times \text{tjelesna masa (kg)} \right] / \left[(72 \times \text{vrijednost serumskog kreatinina (mg/dL)}) \right] \right\} \times (0,85 \text{ za žene})$.

Podešavanje doze kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega:

| Grupa | Klirens kreatinina (mL/min) | Doza i učestalost doziranja |
|---------------------------------------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| Normalna funkcija | ≥ 80 | 1 tableta jednom dnevno |
| Blago oštećenje | 50-79 | 1 tableta jednom dnevno |
| Umjereno oštećenje | 30-49 | 1 tableta svaki 2. dan |
| Teško oštećenje | < 30 | 1 tableta svakog 3. dana |
| Terminalni stadijum bubrežne insuficijencije- pacijenti na dijalizi | < 10 | kontraindikovano |

Kod pedijatrijskih pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega, doziranje se mora podesiti za svakog pacijenta na osnovu renalnog klirensa i tjelesne mase pacijenta. Nema posebnih podataka koji se odnose na djecu sa oštećenjem funkcije bubrega.

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata koji imaju samo oštećenje funkcije jetre.

Kod pacijenata sa oštećenjem funkcije i jetre i bubrega, potrebno je prilagoditi dozu (vidjeti prethodno: „Oštećenje funkcije bubrega”).

Pedijatrijska populacija

Djeca uzrasta od 6 do 12 godina

Preporučena dnevna doza je 5 mg (1 film tableta).

Djeca uzrasta od 2 do 6 godina

Za djecu uzrasta od 2 do 6 godina nije moguće podesiti dozu pomoću film tableta. Za ovu populaciju pacijenata preporučuje se primjena pedijatrijske formulacije levocetirizina.

Djeca od 6 mjeseci do 2 godine

Efikasnost i bezbjednost primjene levocetirizina nije ustanovljena. Iako postoje klinički podaci za djecu uzrasta od 6 mjeseci (*videti odjeljke 4.8, 5.1 i 5.2*), ovi podaci nisu dovoljni da podrže primjenu levocetirizina kod odojčadi i djece uzrasta ispod 2 godine.

Djeca mlađa od 6 mjeseci

Efikasnost i bezbjednost primjene levocetirizina nije ustanovljena. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Film tableta se uzima oralno, proguta se cijela uz tečnost i može se uzeti sa hranom ili bez nje. Preporučuje se uzimanje ukupne dnevne doze odjednom.

Dužina terapije

Terapija intermitentnog alergijskog rinitisa (simptomi su prisutni kraće od 4 dana nedjeljno ili u periodu kraćem od 4 nedjelje godišnje) treba da bude u skladu sa tokom i istorijom bolesti; može se prekinuti kada se simptomi povuku i ponovo otpočeti kada se simptomi opet pojave. U slučaju perzistentnog alergijskog rinitisa (simptomi su prisutni više od 4 dana nedjeljno ili u periodu dužem od 4 nedjelje godišnje) pacijentu se može predložiti kontinuirana terapija dokle god traje izloženost alergenima.

Dostupni su klinički podaci o primjeni levocetirizina za period od 6 mjeseci. Za cetirizin (racemat) dostupni su podaci o njegovoj primjeni kod terapije hronične urtikarije i hroničnog alergijskog rinitisa za period do godinu dana.

Ukoliko ne dođe do ublažavanja simptoma ili se oni pogoršaju nakon 3 dana, pacijent se mora konsultovati sa ljekarom.

4.3. Kontraindikacije

- Preosjetljivost na aktivnu supstancu, cetirizin, hidrosizin, bilo koji drugi derivat piperazina ili na bilo koji drugi sastojak lijeka naveden u odjeljku 6.1.
- Pacijenti sa teškim oštećenjem funkcije bubrega i klirensom kreatinina manjim od 10 mL/min.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi lijeka

Potreban je oprez ukoliko se u isto vrijeme uzima alkohol (*vidjeti odjeljak 4.5*).

Oprez je potreban kod pacijenata sa faktorima rizika za razvoj urinarne retencije (npr. lezije kičmene moždine, hiperplazija prostate) pošto levocetirizin može povećati rizik od retencije urina.

Potreban je oprez kod pacijenata sa epilepsijom i pacijenata kod kojih postoji rizik za pojavu konvulzija, jer levocetirizin može dovesti do pogoršanja napada.

Odgovor na alergološke kožne testove je inhibiran antihistaminicima, stoga prije izvođenja testova mora proći period eliminacije lijeka (od 3 dana).

Po prestanku terapije levocetirizinom može se javiti pruritus, čak iako ovaj simptom nije bio prisutan prije započinjanja terapije. Simptomi mogu prestati spontano. U nekim slučajevima, simptomi se mogu pogoršati i tada je potrebno ponovno uvođenje terapije. Simptomi bi trebalo da se povuku kada se terapija ponovi.

Pedijatrijska populacija

Ne preporučuje se upotreba film tableta kod djece mlađe od 6 godina pošto sa njima nije moguće podesiti dozu kod djece ovog uzrasta. Za ovu populaciju pacijenata preporučuje se primjena pedijatrijske formulacije levocetirizina.

Ovaj lijek sadrži laktozu. Pacijenti sa rijetkim nasljednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom, ne smiju koristiti ovaj lijek.

4.5. Interakcije sa drugim lijekovima i druge vrste interakcija

Nije sprovedeno ispitivanje interakcija lijekova sa levocetirizinom (uključujući ispitivanje interakcija sa induktorima CYP3A4); ispitivanja interakcija lijekova sa racematom, cetirizinom, pokazala su da nema klinički značajnih neželjenih interakcija (sa antipirinom, azitromicinom, cimetidinom, diazepamom, eritromicinom, glipizidom, ketokonazolom i pseudoefedrinom). U studiji ponovljene primjene cetirizina u kombinaciji sa teofilinom (400 mg jednom dnevno) uočeno je neznatno smanjenje klirensa cetirizina (za 16%), pri čemu dispozicija teofilina nije bila promijenjena pri istovremenoj primjeni sa cetirizinom.

U studiji ponovljene primjene ritonavira (600 mg dva puta dnevno) sa cetirizinom (10 mg dnevno), stepen izloženosti cetirizinu povećan je za 40% dok je dispozicija ritonavira malo promijenjena (-11%) tokom dalje istovremene primjene sa cetirizinom.

Hrana ne smanjuje stepen resorpcije levocetirizina, ali smanjuje brzinu njegove resorpcije.

Kod osjetljivih pacijenata, istovremena primjena cetirizina ili levocetirizina i alkohola ili drugih depresora CNS-a može uticati na smanjenje budnosti i radne sposobnosti.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka ili su ograničeni podaci (manje od 300 ishoda trudnoća) o primjeni levocetirizina kod trudnica. Međutim, za cetirizin, racemat levocetirizina, postoji velik broj podataka (više od 1000 ishoda trudnoća) o primjeni kod trudnica koji ne ukazuju na malformacije ili fetalnu/neonatalnu toksičnost. Studije na životinjama nisu pokazale da levocetirizin ima direktne ili indirektne štetne efekte na trudnoću, embrionalni/fetalni razvoj, porođaj ili postnatalni razvoj (*vidjeti odjeljak 5.3.*)

Ukoliko je neophodno, potrebno je razmotriti upotrebu levocetirizina kod trudnica.

Dojenje

Dokazano je da se cetirizin, racemat levocetirizina, izlučuje u majčino mlijeko kod ljudi. Stoga je vjerovatno da se levocetirizin takođe izlučuje u majčino mlijeko kod ljudi. Moguća je pojava neželjenih reakcija kod odojčadi. Zbog toga je dojiljama potrebno propisati lijek sa posebnim oprezom.

Plodnost

Klinički podaci za levocetirizin nisu dostupni.

4.7. Uticaj lijeka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

U komparativnim kliničkim ispitivanjima nije utvrđeno da levocetirizin u preporučenoj dozi kompromituje budnost, reaktivnost ili sposobnost upravljanja vozilom.

Uprkos tome, kod nekih pacijenata mogu se javiti somnolencija, zamor i astenija tokom terapije levocetirizinom. Prema tome, pacijenti koji namjeravaju da voze ili rukuju potencijalno opasnim mašinama moraju uzeti u obzir vlastitu reakciju na ovaj lijek.

4.8. Neželjena dejstva

Kliničke studije

Odrasli i adolescenti stariji od 12 godina

U kliničkim studijama sprovedenim kod žena i muškaraca starosti od 12 godina do 71 godine, 15,1% pacijenata koji su bili u grupi na levocetirizinu od 5 mg imalo je najmanje jednu neželjenu reakciju na lijek u odnosu na 11,3% pacijenata u placebo grupi. 91,6% ovih neželjenih reakcija bilo je blagog do umjerenog intenziteta.

U ovim kliničkim studijama, do prekida terapije zbog neželjenih događaja došlo je kod 1,0% pacijenata (9/935) na levocetirizinu od 5 mg i 1,8% pacijenata (14/771) na placebo.

U kliničke studije sa levocetirizinom bilo je uključeno 935 pacijenata koji su uzimali levocetirizin u preporučenoj dozi od 5 mg dnevno. U ovom uzorku, sljedeće neželjene reakcije prijavljene su sa frekvencom od 1% ili većom (česte: $\geq 1/100$ do $< 1/10$) na levocetirizinu 5 mg ili placebo:

| Česte neželjene reakcije | Placebo (n = 771) | Levocetirizin 5 mg (n = 935) |
|--------------------------|----------------------|---------------------------------|
| Glavobolja | 25 (3,2%) | 24 (2,6%) |
| Somnolencija | 11 (1,4%) | 49 (5,2%) |
| Suva usta | 12 (1,6%) | 24 (2,6%) |
| Umor | 9 (1,2%) | 23 (2,5%) |

Takođe, uočene su i neželjene reakcije poput astenije ili abdominalnih bolova sa učestalošću povremeno (povremeno: $\geq 1/1000$ do $< 1/100$).

Učestalost neželjenih reakcija koje su dovodile do sedacije poput somnolencije, umora i astenije bila je veća (8,1%) na levocetirizinu u dozi od 5 mg nego na placebo (3,1%).

Pedijatrijska populacija

U dvije placebo-kontrolisane kliničke studije na pedijatrijskim pacijentima starosti od 6 do 11 mjeseci i od 1 godine do 6 godina, 159 ispitanika uzimalo je levocetirizin u dozi od 1,25 mg dnevno tokom 2 nedjelje i 1,25 mg dva puta dnevno, redom. Sljedeće neželjene reakcije javljale su se sa učestalošću 1% ili većom na levocetirizinu ili placebo:

| Klasa sistema organa | Placebo (n=83) | Levocetirizin (n=159) |
|--------------------------------------|----------------|-----------------------|
| Gastrointestinalni poremećaji | | |
| Dijareja | 0 | 3 (1,9%) |
| Povraćanje | 1 (1,2%) | 1 (0,6%) |
| Opstipacija | 0 | 2 (1,3%) |
| Poremećaji nervnog sistema | | |
| Somnolencija | 2 (2,4%) | 3 (1,9%) |
| Psihijatrijski poremećaji | | |
| Poremećaj spavanja | 0 | 2 (1,3%) |

Dvostruko slijepe, placebo kontrolisane studije sprovedene su na djeci starosti od 6 do 12 godina koja su dobijala levocetirizin (n = 243) u dozi od 5 mg dnevno tokom različitih vremenskih perioda od 1 nedjelje do 13 nedjelja. Sljedeće neželjene reakcije javljale su se sa učestalošću 1% ili većom na levocetirizinu ili placebo:

| Neželjena reakcija | Placebo (n=240) | Levocetirizin 5 mg (n=243) |
|--------------------|-----------------|----------------------------|
| Glavobolja | 5 (2,1%) | 2 (0,8%) |
| Somnolencija | 1 (0,4%) | 7 (2,9%) |

Iskustvo iz postmarketinškog perioda

Neželjene reakcije iz postmarketinškog perioda navedene su prema klasi sistema organa i učestalosti. Učestalost je definisana na sljedeći način: veoma često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); veoma rijetko ($< 1/10000$); nepoznato (ne može se procijeniti na osnovu dostupnih podataka).

Poremećaji imunskog sistema:

Nepoznato: reakcije preosjetljivosti uključujući anafilaksu.

Poremećaji metabolizma i ishrane:

Nepoznato: povećan apetit.

Psihijatrijski poremećaji:

Nepoznato: agresivnost, agitacija, halucinacije, depresija, insomnija, suicidalne ideje, noćne more.

Poremećaji nervnog sistema:

Nepoznato: konvulzije, parestezija, vrtoglavica, sinkopa, tremor, disgeuzija.

Poremećaji uha i labirinta:

Nepoznato: vertigo.

Poremećaji oka:

Nepoznato: poremećaji vida, zamagljen vid, okulogirija.

Kardiološki poremećaji:

Nepoznato: palpitacije, tahikardija.

Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji:

Nepoznato: dispneja.

Gastrointestinalni poremećaji:

Nepoznato: nauzeja, povraćanje, dijareja.

Hepatobilijarni poremećaji:

Nepoznato: hepatitis.

Poremećaji bubrega i urinarnog sistema:

Nepoznato: dizurija, retencija urina.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva:

Nepoznato: angioneurotski edem, fiksne erupcije na koži izazvane lijekom, pruritus, osip, urtikarija.

Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva:

Nepoznato: mijalgija, artralgiya.

Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene:

Nepoznato: edem.

Ispitivanja:

Nepoznato: povećanje tjelesne mase, povišene vrijednosti funkcionalnih testova jetre.

Opis odabranih neželjenih reakcija

Prijavljena je pojava pruritusa po prestanku terapije levocetirizinom.

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjednosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjednosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9. Predoziranje

Simptomi

Simptomi predoziranja uključuju pospanost kod odraslih, a kod djece prvobitno agitaciju i nemir, a zatim pospanost.

Postupak kod predoziranja

Nije poznat specifični antidot za levocetirizin.

U slučaju predoziranja, preporučuje se simptomatska ili suportivna terapija. Gastrična lavaža se može sprovesti u kratkom periodu nakon unosa tableta. Levocetirizin nije moguće efikasno ukloniti hemodijalizom.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: antihistaminici za sistemsku primjenu; derivat piperazina

ATC šifra: R06AE09

Mehanizam dejstva

Levocetirizin, (R) enantiomer cetirizina, potentan je i selektivan antagonist perifernih H₁-receptora.

Studije u kojima je ispitivano vezivanje levocetirizina za receptore pokazale su da levocetirizin ima visok afinitet za humane H₁-receptore (K_i=3,2 nanomola/L). Levocetirizin ima 2 puta veći afinitet za H₁-receptore od cetirizina (K_i=6,3 nanomola/L). Levocetirizin disosuje sa H₁-receptora sa poluvremenom od 115 ± 38 min.

Nakon primjene pojedinačne doze, zasićenost receptora levocetirizinom iznosi 90% nakon 4 sata i 57% nakon 24 sata.

Farmakodinamske studije na zdravim dobrovoljcima pokazale su da, levocetirizin u polovini doze cetirizina, ima uporedivu aktivnost sa cetirizinom i na koži i u nosu.

Farmakodinamski efekti

Farmakodinamska aktivnost levocetirizina ispitivana je u randomizovanim, kontrolisanim studijama:

U studiji u kojoj su poređeni efekti levocetirizina 5 mg, desloratadina 5 mg i placebo na histaminom indukovano crvenilo i osip, terapija levocetirizinom dovela je do značajnog smanjenja crvenila i osipa (p < 0,001) u poređenju sa placebo i desloratadinom. Ovaj efekat bio je najizraženiji u prvih 12 h od primjene levocetirizina, a trajao je 24 h.

Početak djelovanja levocetirizina 5 mg u kontroli simptoma indukovanih polenom uočen je 1 h nakon primjene lijeka u placebo kontrolisanim ispitivanjima sprovedenim u sobi sa kontrolisanom koncentracijom inhalacionih alergena (engl. *allergen challenge chamber*).

In vitro ispitivanja (*Boyden* komore i tehnike sa slojevima ćelija) pokazuju da levocetirizin inhibira eotaksinom indukovanu transendotelijalnu migraciju eozinofila kroz dermalne i ćelije pluća. U farmakodinamskoj eksperimentalnoj *in vivo* studiji (*skin chamber technique*), pri poređenju levocetirizina sa placebo kod 14 odraslih ispitanika, pokazano je da su tri glavna inhibitorna efekta levocetirizina od 5 mg u prvih šest sati reakcije na polen: inhibicija oslobađanja vaskularnog ćelijskog

adhezionog molekula-1 (VCAM-1), modulacija vaskularne permeabilnosti i smanjenje migracije eozinofila.

Klinička efikasnost i bezbjednost

Efikasnost i bezbjednost levocetirizina pokazana je u nekoliko dvostruko slijepih, placebom kontrolisanih kliničkih studija sprovedenih kod odraslih pacijenata sa sezonskim alergijskim rinitisom i perenijalnim ili perzistentnim alergijskim rinitisom. Pokazano je da levocetirizin značajno poboljšava simptome alergijskog rinitisa, uključujući i nazalnu opstrukciju u pojedinim studijama.

U šestomjesečnoj kliničkoj studiji sprovedenoj na 551 odraslom pacijentu (276 liječeno je levocetirizinom) sa perzistentnim alergijskim rinitisom (simptomi su prisutni 4 dana nedjeljno tokom najmanje 4 uzastopne nedjelje) i preosjetljivošću na grinje iz kućne prašine i polen trava, pokazano je da je levocetirizin 5 mg bio klinički i statistički značajno potentniji od placeba u poboljšanju ukupnog skora svih simptoma alergijskog rinitisa tokom cijele studije, i to bez pojave tahifilaksije. Tokom cijele studije, levocetirizin je dovodio do značajnog poboljšanja kvaliteta života pacijenata.

U placebo kontrolisanoj kliničkoj studiji u koju je bilo uključeno 166 pacijenata sa hroničnom idiopatskom urtikarijom, 85 pacijenata uzimalo je placebo, a 81 pacijent levocetirizin 5 mg jednom dnevno tokom 6 nedjelja. Terapija levocetirizinom dovela je do značajnog smanjenja težine pruritusa u prvoj nedjelji, kao i tokom cijele terapije, u poređenju sa placebom. Levocetirizin je takođe doveo i do znatnog poboljšanja kvaliteta života u poređenju sa placebom, procijenjeno na osnovu upitnika „*Dermatology Life Quality Index*“.

Hronična idiopatska urtikarija korišćena je kao model za ispitivanje djelovanja lijeka kod različitih vrsta urtikarija. Pošto je oslobađanje histamina uzrok pojave urtikarija uopšte, očekuje se da levocetirizin bude efikasan kao simptomatska terapija i kod ostalih vrsta urtikarija, a ne samo kod hronične idiopatske urtikarije.

EKG ispitivanja su pokazala da levocetirizin ne ispoljava značajne efekte na QT-interval.

Pedijatrijska populacija

Bezbjednost i efikasnost levocetirizin tableta ispitivane su kod pedijatrijskih pacijenata uzrasta od 6 do 12 godina sa sezonskim i perenijalnim alergijskim rinitisom u dvije placebo-kontrolisane kliničke studije. U obe studije, levocetirizin je doveo do značajnog poboljšanja simptoma i kvaliteta života pacijenata.

Kod djece mlađe od 6 godina bezbjednost je ustanovljena u nekoliko kratkoročnih i dugoročnih kliničkih studija:

- u jednoj kliničkoj studiji 29 djece uzrasta od 2 do 6 godina sa alergijskim rinitisom liječeno je levocetirizinom 1,25 mg, 2 puta dnevno tokom 4 nedjelje;
- u jednoj kliničkoj studiji 114 djece uzrasta od 1 godine do 5 godina sa alergijskim rinitisom ili hroničnom idiopatskom urtikarijom liječeno je levocetirizinom 1,25 mg, 2 puta dnevno tokom 2 nedjelje;
- u jednoj kliničkoj studiji 45 djece uzrasta od 6 do 11 mjeseci sa alergijskim rinitisom ili hroničnom idiopatskom urtikarijom liječeno je levocetirizinom 1,25 mg jednom dnevno tokom 2 nedjelje;
- u jednoj dugoročnoj kliničkoj studiji (18 mjeseci) 255 djece atopijske konstitucije, uzrasta od 12 do 24 mjeseca, liječeno je levocetirizinom.

Bezbjednosni profil bio je sličan onom koji je utvrđen u kratkoročnim studijama kod djece uzrasta 1-5 godina.

5.2. Farmakokinetički podaci

Farmakokinetika levocetirizina je linearna, dozno i vremenski nezavisna i ispoljava malu interindividualnu varijabilnost. Nema razlika u farmakokinetičkom profilu enantiomera i cetirizina. Ne dolazi do hiralne inverzije tokom procesa resorpcije i eliminacije.

Resorpcija

Levocetirizin se brzo i u visokom stepenu resorbuje nakon oralne primjene. Maksimalne koncentracije u plazmi postižu se 0,9 sati nakon primjene lijeka. Ravnotežno stanje uspostavlja se nakon dva dana. Maksimalne koncentracije u plazmi iznose 270 nanograma/mL nakon pojedinačne i 308 nanograma/mL nakon ponovljene primjene doze od 5 mg jednom dnevno. Stepenn resorpcije ne zavisi od doze i ne mijenja se u prisustvu hrane, ali je u prisustvu hrane smanjena maksimalna koncentracija lijeka i kasnije se postiže.

Distribucija

Nisu dostupni podaci o tkivnoj distribuciji kod ljudi, niti o prolasku levocetirizina kroz krvno-moždanu barijeru. Kod pacova i pasa, najveće tkivne koncentracije nađene su u jetri i bubrezima, a najmanje u centralnom nervnom sistemu.

Kod ljudi stepen vezivanja levocetirizina za proteine plazme iznosi 90%. Distribucija levocetirizina je ograničena, s obzirom na to da volumen distribucije iznosi 0,4 L/kg.

Biotransformacija

Stepen u kome se levocetirizin metaboliše kod ljudi iznosi manje od 14% unesene doze, tako da se očekuje da interindividualne razlike, koje mogu nastati usljed genetskog polimorfizma ili istovremene primjene enzimskih inhibitora, budu zanemarljive. Metabolički putevi uključuju aromatičnu oksidaciju, N- i O-dealkilaciju i konjugaciju sa taurinom. Dealkilacija se odvija primarno posredstvom izoenzima CYP3A4, dok su u aromatičnu oksidaciju uključeni višestruki i/ili neidentifikovani CYP izoenzimi. Levocetirizin ne utiče na aktivnost CYP-izoenzima 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 i 3A4 u koncentracijama znatno većim od maksimalnih koncentracija koje se postižu prilikom primjene oralne doze od 5 mg.

Pošto se metaboliše u malom stepenu i ne posjeduje metabolički inhibitorski potencijal, interakcije levocetirizina sa drugim supstancama malo su vjerovatne.

Eliminacija

Poluvrijeme eliminacije iz plazme kod odraslih iznosi $7,9 \pm 1,9$ sati. Poluvrijeme eliminacije kraće je kod male djece.

Srednja vrijednost prividnog ukupnog klirensa iznosi 0,63 mL/min/kg kod odraslih. Glavni put izlučivanja levocetirizina i njegovih metabolita je urinom, prosječno 85,4% unesene doze. Putem fecesa ekskretuje se samo 12,9% unesene doze. Levocetirizin se izlučuje i glomerularnom filtracijom i aktivnom tubularnom sekrecijom.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

Prividni klirens levocetirizina u korelaciji je sa klirensom kreatinina. Zbog toga se kod pacijenata sa umjerenim i teškim oštećenjem funkcije bubrega preporučuje prilagođavanje intervala doziranja levocetirizina, na osnovu klirensa kreatinina. Kod pacijenata sa anurijom u terminalnom stadijumu bubrežne insuficijencije, ukupni klirens smanjen je za približno 80% u poređenju sa ispitanicima sa normalnom funkcijom bubrega. Količina levocetirizina uklonjena tokom uobičajene četvoročasovne procedure hemodijalize bila je < 10%.

Pedijatrijska populacija

Podaci iz pedijatrijske farmakokinetičke studije kod 14 djece uzrasta od 6 do 11 godina i tjelesne mase od 20 do 40 kg, dobijeni prilikom primjene pojedinačne oralne doze od 5 mg levocetirizina, pokazuju da su vrijednosti C_{max} i PIK (površina ispod krive) kod djece oko 2 puta veće od onih kod zdravih odraslih ispitanika u ukrštenom ispitivanju (engl. *cross-study comparison*). Srednja vrijednost C_{max} , postignuta u prosjeku za 1,2 h, iznosila je 450 nanograma/mL, ukupan klirens normalizovan u odnosu na tjelesnu masu bio je oko 30% veći, a poluvrijeme eliminacije 24% kraće kod pedijatrijskih pacijenata u odnosu na odrasle. Farmakokinetičke studije nisu sprovedene kod djece mlađe od 6 godina. Retrospektivna populaciona farmakokinetička analiza sprovedena je kod 323 ispitanika (181 dijete uzrasta od 1 godine do 5 godina, 18 djece uzrasta od 6 do 11 godina i 124 odrasle osobe uzrasta od 18 do 55 godina) koji su primili jednu ili više doza levocetirizina u opsegu od 1,25 mg do 30 mg. Podaci dobijeni ovom analizom ukazuju na to da se primjenom doze od 1,25 mg jednom dnevno kod djece uzrasta od 6 mjeseci do 5 godina očekuju slične koncentracije u plazmi kao kod odraslih primjenom doze od 5 mg jednom dnevno.

Stariji pacijenti

Dostupni su ograničeni farmakokinetički podaci za starije osobe. Nakon ponovljene primjene (6 dana) oralne doze od 30 mg levocetirizina jednom dnevno kod 9 starijih pacijenata (uzrasta 65-74 godine) ukupan klirens bio je oko 33% manji u odnosu na mlađe odrasle osobe. Pokazano je da dispozicija racemata cetirizina zavisi mnogo više od renalne funkcije nego starosne dobi. Ovaj podatak se može primijeniti i na levocetirizin pošto se i jedan i drugi dominantno ekskretuju urinom. Zbog toga kod pacijenata starije životne dobi dozu levocetirizina treba podesiti prema stanju renalne funkcije.

Pol

Farmakokinetički podaci dobijeni kod 77 pacijenata (40 muškaraca i 37 žena) upoređivani su radi procjene uticaja pola na farmakokinetiku levocetirizina. Poluvrijeme eliminacije bilo je malo kraće kod žena ($7,08 \pm 1,72$ h) u odnosu na muškarce ($8,62 \pm 1,84$ h), međutim, oralni klirens prilagođen prema tjelesnoj masi čini se uporediv između žena ($0,67 \pm 0,16$ mL/min/kg) i muškaraca ($0,59 \pm 0,12$ mL/min/kg). Iste dnevne doze i intervali doziranja primjenjuju se i kod muškaraca i kod žena sa normalnom funkcijom bubrega.

Rasa

Uticaj rasne pripadnosti na farmakokinetiku levocetirizina nije ispitivan. Pošto se levocetirizin primarno ekskretuje urinom, a nema značajnih razlika u klirensu kreatinina između rasa, ne očekuju se ni razlike u farmakokinetičkim parametrima levocetirizina između pripadnika različitih rasa. Nisu uočene ni razlike u farmakokinetici racemata cetirizina između rasa.

Oštećenje funkcije jetre

Nije ispitivana farmakokinetika levocetirizina kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre. Kod pacijenata sa hroničnim bolestima jetre (hepatocelularnim, holestatskim i bilijarnom cirozom) kojima je data pojedinačna doza od 10 mg ili 20 mg racemata cetirizina došlo je do povećanja poluvremena 50% i smanjenja klirensa za 40% u poređenju sa zdravim ispitanicima.

Farmakokinetički / farmakodinamski odnos

Dejstvo na histaminom indukovane kožne reakcije nije u vremenskoj korelaciji sa plazma koncentracijama.

5.3. Preklinički podaci o bezbjednosti lijeka

Preklinički podaci dobijeni na osnovu konvencionalnih studija bezbednosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, reproduktivne toksičnosti, genotoksičnosti i karcinogenog potencijala ne ukazuju na posebne rizike pri primeni lijeka kod ljudi.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista ekscipijenasa

LAVRENA 5 mg film tableta:

Sastav:

Jezgro:

| | |
|-------------------------|----------|
| Laktoza monohidrat | 64.0 mg |
| Celuloza mikrokristalna | 30.0 mg |
| Magnezijum stearat | 1.0 mg |
| Ukupno | 100.0 mg |

Film:

| | |
|--------------------------------------|-----------|
| „Opadry® bijeli” koje sadrži: | 3.0 mg |
| - Hipromeloza (62.500%) | 1.875 mg |
| - Titanijum dioksid (31.250%) | 0.9375 mg |
| - Polietilen glikol (PEG 400)(6.25%) | 0.1976 mg |
| - Prečišćena voda | q.s. |

6.2. Inkompatibilnost

Nema podataka.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

6.4. Posebne mjere upozorenja pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 25°C.

Čuvati van domašaja djece.

6.5. Priroda i sadržaj kontaktne ambalaže

PVC/PVDC/Al blister.

U složivoj kartonskoj kutiji se nalazi jedan blister sa 10 film tableta.

6.6. Posebne mjere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primjene lijeka

Neupotrebljeni lijek se uništava prema važećim propisima.

6.7. Režim izdavanja lijeka

Lijek se izdaje bez ljekarskog recepta.

7. PROIZVOĐAČ

Hemofarm proizvodnja farmaceutskih proizvoda d.o.o. Banja Luka

Novakovići bb, Banja Luka, BiH

Proizvođač gotovog lijeka

Hemofarm proizvodnja farmaceutskih proizvoda d.o.o. Banja Luka

Novakovići bb, Banja Luka, BiH

STADA Arzneimittel AG

Stadastrasse 2-18, Bad Vilbel, Njemačka

Nosilac dozvole za stavljanje lijeka u promet

Hemofarm proizvodnja farmaceutskih proizvoda d.o.o. Banja Luka

Novakovići bb, Banja Luka, BiH

8. BROJ I DATUM DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Lavrena film tableta 10 x 5 mg (PVC/PVDC/Al blister), broj: 04-07.3-2-1658/20 od 27.10.2020.