

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Robenan[®], 5 mg, film tablete

INN: levocetirizin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna film tableta sadrži 5 mg levocetirizin-dihidroklorida (što odgovara 4,2 mg levocetirizina).

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom: laktoza, monohidrat.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Bela do skoro bela, ovalna, bikonveksna tableta sa utisnutim "L9CZ" sa jedne strane i "5" sa druge strane.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

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

4.2. Doziranje i način primene

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 umerenim do teškim oštećenjem funkcije bubrega (videti 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 primene, potrebno je odrediti klirens kreatinina (CLcr) u mL/min kod svakog pacijenta. CLcr (mL/min) može se izračunati na osnovu vrednosti serumskog kreatinina (mg/dL), pomoću sledeće formule:

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

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
Umereno 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 telesne mase pacijenta. Nema posebnih podataka koji se odnose na decu 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 (videti prethodno: „Oštećenje funkcije bubrega”).

Pedijatrijska populacija

Deca uzrasta od 6 do 12 godina

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

Deca uzrasta od 2 do 6 godina

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

Deca od 6 meseci do 2 godine

Efikasnost i bezbednost primene levocetirizina nije ustanovljena. Iako postoje klinički podaci za decu uzrasta od 6 meseci (videti odeljke 4.8, 5.1 i 5.2), ovi podaci nisu dovoljni da podrže primenu levocetirizina kod odojčadi i dece uzrasta ispod 2 godine.

Deca mlađa od 6 meseci

Efikasnost i bezbednost primene levocetirizina nije ustanovljena. Nema dostupnih podataka.

Način primene

Film tableta se uzima oralno, proguta se cela 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 nedeljno ili u periodu kraćem od 4 nedelje 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 nedeljno ili u periodu dužem od 4 nedelje godišnje) pacijentu se može predložiti kontinuirana terapija dokle god traje izloženost alergenima.

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

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu, cetirizin, hidroksizin, bilo koji drugi derivat piperazina ili na bilo koji drugi sastojak leka naveden u odeljku 6.1.

Pacijenti sa teškim oštećenjem funkcije bubrega i klirensom kreatinina manjim od 10 mL/min.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Potreban je oprez ukoliko se u isto vreme uzima alkohol (*videti odeljak 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 pre izvođenja testova mora proći period eliminacije leka (od 3 dana).

Po prestanku terapije levocetirizinom može se javiti pruritus, čak iako ovaj simptom nije bio prisutan pre 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 dece mlađe od 6 godina pošto sa njima nije moguće podesiti dozu kod dece ovog uzrasta. Za ovu populaciju pacijenata preporučuje se primena pedijatrijske formulacije levocetirizina.

Ovaj lek sadrži laktozu. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom, ne smeju koristiti ovaj lek.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

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

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

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

Kod osetljivih pacijenata, istovremena primena 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 primeni levocetirizina kod trudnica. Međutim, za cetirizin, racemat levocetirizina, postoji velik broj podataka (više od 1000 ishoda trudnoća) o primeni 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 (*videti odeljak 5.3.*).

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

Dojenje

Dokazano je da se cetirizin, racemat levocetirizina, izlučuje u majčino mleko kod ljudi. Stoga je verovatno da se levocetirizin takođe izlučuje u majčino mleko kod ljudi. Moguća je pojava neželjenih reakcija kod odojčadi. Zbog toga je dojljama potrebno propisati lek sa posebnim oprezom.

Plodnost

Klinički podaci za levocetirizin nisu dostupni.

4.7. Uticaj leka 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 nameravaju da voze ili rukuju potencijalno opasnim mašinama moraju uzeti u obzir vlastitu reakciju na ovaj lek.

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 lek u odnosu na 11,3% pacijenata u placebo grupi. 91,6% ovih neželjenih reakcija bilo je blagog do umerenog 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, sledeće 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 dve placebo-kontrolisane kliničke studije na pedijatrijskim pacijentima starosti od 6 do 11 meseci i od 1 godine do 6 godina, 159 ispitanika uzimalo je levocetirizin u dozi od 1,25 mg dnevno tokom 2 nedelje i 1,25 mg dva puta dnevno, redom. Sledeće 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 slepe, placebom kontrolisane studije sprovedene su na deci starosti od 6 do 12 godina koja su dobijala levocetirizin (n = 243) u dozi od 5 mg dnevno tokom različitih vremenskih perioda od 1 nedelje do 13 nedelja. Sledeće 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 sledeći način: veoma često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); veoma retko ($< 1/10000$); nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Poremećaji imunskog sistema:

Nepoznato: reakcije preosetljivosti 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 lekom, pruritus, osip, urtikarija.

Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva:

Nepoznato: mijalgija, artralgiya.

Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene:

Nepoznato: edem.

Ispitivanja:

Nepoznato: povećanje telesne mase, povišene vrednosti funkcionalnih testova jetre.

Opis odabranih neželjenih reakcija

Prijavljena je pojava pruritusa po prestanku terapije levocetirizinom.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije

Nacionalni centar za farmakovigilancu

Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd

Republika Srbija

fax: +381 (0)11 39 51 131

website: www.alims.gov.rs

e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Simptomi

Simptomi predoziranja uključuju pospanost kod odraslih, a kod dece 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 primenu; derivat piperazina

ATC šifra: R06AE09

Mehanizam dejstva

Levocetirizin, (R) enantiomer cetirizina, potentan je i selektivan antagonista 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 primene 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 primene levocetirizina, a trajao je 24 h.

Početak delovanja levocetirizina 5 mg u kontroli simptoma indukovanih polenom uočen je 1 h nakon primene leka 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 tehnique*), 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 bezbednost

Efikasnost i bezbednost levocetirizina pokazana je u nekoliko dvostruko slepih, placebo 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 šestomesečnoj kliničkoj studiji sprovedenoj na 551 odraslom pacijentu (276 lečeno je levocetirizinom) sa perzistentnim alergijskim rinitisom (simptomi su prisutni 4 dana nedeljno tokom najmanje 4 uzastopne nedelje) i preosetljivošću na grinje iz kućne prašine i polen trava, pokazano je da je levocetirizin 5 mg bio klinički i statistički značajno potentniji od placebo u poboljšanju ukupnog skora svih simptoma alergijskog rinitisa tokom cele studije, i to bez pojave tahifilaksije. Tokom cele 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 nedelja. Terapija levocetirizinom dovela je do značajnog smanjenja težine pruritusa u prvoj nedelji, kao i tokom cele terapije, u poređenju sa placebo. Levocetirizin je takođe doveo i do znatnog poboljšanja kvaliteta života u poređenju sa placebo, procenjeno na osnovu upitnika „*Dermatology Life Quality Index*“.

Hronična idiopatska urtikarija korišćena je kao model za ispitivanje delovanja leka 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

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

Kod dece mlađe od 6 godina bezbednost je ustanovljena u nekoliko kratkoročnih i dugoročnih kliničkih studija:

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

Bezbednosni profil bio je sličan onom koji je utvrđen u kratkoročnim studijama kod dece 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 primene. Maksimalne koncentracije u plazmi postižu se 0,9 sati nakon primene leka. Ravnotežno stanje uspostavlja se nakon dva dana. Maksimalne koncentracije u plazmi iznose 270 nanograma/mL nakon pojedinačne i 308 nanograma/mL nakon ponovljene primene doze od 5 mg jednom dnevno. Step en resorpcije ne zavisi od doze i ne menja se u prisustvu hrane, ali je u prisustvu hrane smanjena maksimalna koncentracija leka 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% unete doze, tako da se očekuje da interindividualne razlike, koje mogu nastati usled genetskog polimorfizma ili istovremene primene 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 primene oralne doze od 5 mg.

Pošto se metaboliše u malom stepenu i ne poseduje metabolički inhibitorni potencijal, interakcije levocetirizina sa drugim supstancama malo su verovatne.

Eliminacija

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

Srednja vrednost prividnog ukupnog klirensa iznosi 0,63 mL/min/kg kod odraslih. Glavni put izlučivanja levocetirizina i njegovih metabolita je urinom, prosečno 85,4% unete doze. Putem fecesa ekskretuje se samo 12,9% unete 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 umerenim 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 dece uzrasta od 6 do 11 godina i telesne mase od 20 do 40 kg, dobijeni prilikom primene pojedinačne oralne doze od 5 mg levocetirizina, pokazuju da su vrednosti C_{max} i PIK (površina ispod krive) kod dece oko 2 puta veće od onih kod zdravih odraslih ispitanika u ukrštenom ispitivanju (engl. *cross-study comparison*). Srednja vrednost C_{max} , postignuta u proseku za 1,2 h, iznosila je 450 nanograma/mL, ukupan klirens normalizovan u odnosu na telesnu masu bio je oko 30% veći, a poluvreme eliminacije 24% kraće kod pedijatrijskih pacijenata u odnosu na odrasle. Farmakokinetičke studije nisu sprovedene kod dece mlađe od 6 godina. Retrospektivna populaciona farmakokinetička analiza sprovedena je kod 323 ispitanika (181 dete uzrasta od 1 godine do 5 godina, 18 dece 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 primenom doze od 1,25 mg jednom dnevno kod dece uzrasta od 6 meseci do 5 godina očekuju slične koncentracije u plazmi kao kod odraslih primenom doze od 5 mg jednom dnevno.

Stariji pacijenti

Dostupni su ograničeni farmakokinetički podaci za starije osobe. Nakon ponovljene primene (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 primeniti 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 procene uticaja pola na farmakokinetiku levocetirizina. Poluvreme 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 telesnoj 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 primenjuju 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. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

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

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Jezgro tablete:

- Laktoza, monohidrat
- Celuloza, mikrokristalna
- Magnezijum-stearat.

Film (obloga) tablete:

Opadry® white sadrži:

- Hipromeloza
- Titan-dioksid
- Makrogol 400.

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja i posebne opreme za upotrebu, primenu ili implantaciju leka

Unutrašnje pakovanje je PVC/PVDC- Al blister koji sadrži 10 film tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze dva blistera (ukupno 20 film tableta) ili tri blistera (ukupno 30 film tableta) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

HEMOFARM AD VRŠAC

Beogradski put bb, Vršac

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj poslednje obnove dozvole:

Robenan®, 5 mg, 2 x 10, film tablete: 515-01-00726-20-001

Robenan®, 5 mg, 3 x 10, film tablete: 515-01-00727-20-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole:

Robenan[®], 5 mg, 2 x 10, film tablete: 31.07.2015.

Robenan[®], 5 mg, 3 x 10, film tablete: 31.01.2019.

Datum poslednje obnove dozvole:

Robenan[®], 5 mg, 2 x 10, film tablete: 28.04.2021.

Robenan[®], 5 mg, 3 x 10, film tablete: 28.04.2021.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

April, 2021.