

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Cetilevo, 5 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 5 mg lewocetyryzyny dichlorowodoru.

Substancja pomocnicza: każda tabletki zawiera 60,27 mg laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana.

Białe, owalne, obustronnie wypukłe tabletki powlekane z wytłoczonymi po jednej stronie dwiema literami „G” rozdzielonymi linią podziału i gładkie po drugiej stronie.

Tabletkę można podzielić na połowy.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Objawowe leczenie alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa (w tym przewlekłego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa) i przewlekłej idiopatycznej pokrzywki.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Sposób podawania

Tabletkę powlekaną należy przyjmować doustnie, połykając w całości i popijając płynem. Tabletkę można przyjmować z posiłkiem lub niezależnie od posiłku. Zaleca się przyjmowanie dawki raz na dobę.

##### *Dorośli i młodzież w wieku 12 lat i powyżej:*

Zalecana dawka dobowy wynosi 5 mg (1 tabletki powlekana).

##### *Pacjenci w podeszłym wieku:*

U pacjentów w podeszłym wieku z umiarkowanymi do ciężkich zaburzeniami czynności nerek zaleca się dostosowanie dawki (patrz poniżej: Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek).

##### *Dzieci w wieku od 6 do 12 lat:*

Zalecana dawka dobowy wynosi 5 mg (1 tabletki powlekana).

##### *Dzieci w wieku od 2 do 6 lat:*

U dzieci w wieku od 2 do 6 lat nie jest możliwe dostosowanie dawki leku w postaci tabletek powlekanych. Zaleca się stosowanie produktów zawierających lewocetyryzynę w postaciach farmaceutycznych przeznaczonych dla dzieci.

*Niemowlęta i małe dzieci w wieku poniżej 2 lat:*  
Nie zaleca się stosowania lewocetyryzyny.

*Dorośli pacjenci z zaburzeniami czynności nerek:*

Odstępy pomiędzy kolejnymi dawkami muszą być ustalone indywidualnie w zależności od stopnia wydolności nerek. Dawkowanie należy dostosować zgodnie z poniższą tabelą.

W celu skorzystania z tabeli dawkowania, należy obliczyć klirens kreatyniny ( $Cl_{kr}$ ) w ml/min.

$Cl_{kr}$  (ml/min) można obliczyć na podstawie stężenia kreatyniny w surowicy krwi (mg/dl) stosując następujący wzór:

$$Cl_{kr} = \frac{[140 - \text{wiek (lata)}] \times \text{masa ciała (kg)}}{72 \times \text{stężenie kreatyniny w surowicy (mg/dl)}} (\times 0,85 \text{ dla kobiet})$$

Dostosowanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek:

Grupa	Klirens kreatyniny (ml/min)	Dawka i częstość podawania
Prawidłowa czynność nerek	$\geq 80$	5 mg raz na dobę
Lekkie zaburzenia czynności nerek	50 – 79	5 mg raz na dobę
Umiarkowane zaburzenia czynności nerek	30 – 49	5 mg co 2 dni
Ciężkie zaburzenia czynności nerek	$< 30$	5 mg co 3 dni
Schyłkowa niewydolność nerek – pacjenci dializowani	$< 10$	Lek przeciwwskazany

U dzieci z zaburzeniami czynności nerek dawkę należy dostosować indywidualnie uwzględniając klirens nerkowy i masę ciała. Brak szczegółowych danych dotyczących stosowania u dzieci z zaburzeniami czynności nerek.

*Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby:*

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów wyłącznie z zaburzeniami czynności wątroby.

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby oraz z zaburzeniami czynności nerek zaleca się dostosowywanie dawki (patrz powyżej: Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek).

*Czas trwania leczenia:*

Okresowe alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa (objawy występujące  $< 4$  dni w tygodniu lub utrzymujące się krócej niż 4 tygodnie) należy leczyć w zależności od przebiegu choroby w wywiadzie. Leczenie można przerwać od razu po ustąpieniu objawów i wznowić w razie ponownego ich wystąpienia. W przypadku przewlekłego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa (objawy występujące  $> 4$  dni w tygodniu i utrzymujące się dłużej niż 4 tygodnie) można zlecić pacjentowi kontynuowane leczenie przez cały okres ekspozycji na alergeny. Obecne doświadczenie kliniczne dotyczące stosowania lewocetyryzyny w dawce 5 mg w postaci tabletek powlekanych obejmuje 6-miesięczny okres leczenia. Dostępne są badania kliniczne z zastosowaniem racematu (cetyryzyny) przez okres do 1 roku w leczeniu przewlekłej pokrzywki oraz przewlekłego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa.

### 4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na lewocetyryzynę, inne pochodne piperazyny lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Produktu leczniczego nie należy stosować u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Ciężkie zaburzenia czynności nerek z klirensiem kreatyniny mniejszym niż 10 ml/min.

#### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Nie zaleca się stosowania lewocetyryzyny u niemowląt i małych dzieci w wieku poniżej 2 lat. Nie zaleca się podawania tabletek powlekanych dzieciom w wieku od 2 do 6 lat, ponieważ nie jest możliwe odpowiednie dostosowanie dawki w przypadku tej postaci leku. Zaleca się stosowanie produktów zawierających lewocetyryzynę w postaciach farmaceutycznych przeznaczonych dla dzieci.

Zaleca się zachowanie ostrożności podczas przyjmowania leku jednocześnie z alkoholem (patrz: Interakcje).

#### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji lewocetyryzyny (w tym badań z induktorami CYP3A4). Badania z zastosowaniem racematu cetyryzyny nie wykazały istotnych klinicznie niepożądanych interakcji (z pseudoefedryną, cymetydyną, ketokonazolem, erytromycyną, azytromycyną, glipizydem i diazepamem). Niewielkie zmniejszenie klirensu cetyryzyny (16%) zaobserwowano w badaniu po podaniu wielokrotnym z teofiliną (400 mg raz na dobę); natomiast jednoczesne podawanie cetyryzyny nie zmieniało rozmieszczenia teofiliny.

Podawanie lewocetyryzyny z pokarmem nie zmniejsza stopnia jej wchłaniania, natomiast zmniejsza szybkość jej wchłaniania.

U wrażliwych pacjentów podawanie cetyryzyny lub lewocetyryzyny jednocześnie z alkoholem lub innymi środkami hamującymi czynność OUN, może wpływać na ośrodkowy układ nerwowy, chociaż wykazano, że racemat cetyryzyny nie nasila działania alkoholu.

#### **4.6 Ciąża i laktacja**

Brak danych klinicznych dotyczących stosowania lewocetyryzyny w czasie ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka/płodu, przebieg porodu lub rozwój pourodzeniowy. Należy zachować ostrożność przepisując lek kobietom w ciąży lub karmiącym piersią.

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

W porównawczych badaniach klinicznych nie wykazano, aby lewocetyryzyna w zalecanej dawce upośledzała sprawność umysłową, zdolność reagowania lub zdolność prowadzenia pojazdów.

Jednakże niektórzy pacjenci mogą odczuwać senność, zmęczenie i osłabienie podczas leczenia lewocetyryzyną. Dlatego pacjenci zamierzający prowadzić pojazdy, wykonywać potencjalnie niebezpieczne czynności lub obsługiwać maszyny, powinni wziąć pod uwagę swoją reakcję na produkt leczniczy.

#### **4.8 Działania niepożądane**

**Działania niepożądane przedstawiono stosując następującą konwencję:**

Bardzo często ( $\geq 1/10$ )

Często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ )

Niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ )

Rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ )

Bardzo rzadko ( $\leq 1/10\ 000$ )

Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Bardzo często</b> ( $\geq 1/10$ )	<b>Często</b> ( $\geq 1/100$ do $< 1/10$ )	<b>Niezbyt często</b> ( $\geq 1/1000$ do $< 1/100$ )	<b>Bardzo rzadko</b> ( $\leq 1/10\ 000$ )
Badania diagnostyczne				zwiększenie masy ciała, nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby
Zaburzenia układu immunologicznego				nadwrażliwość, w tym anafilaksja
Zaburzenia psychiczne				agresja, pobudzenie
Zaburzenia układu nerwowego		bóle głowy, senność		drgawki
Zaburzenia oka				zaburzenia widzenia
Zaburzenia serca				kołatanie serca
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia				duszność
Zaburzenia żołądka i jelit		suchość w jamie ustnej	ból brzucha	nudności
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych				zapalenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej				obrzęk naczynioruchowy, trwałe wyprysk polekowy, świąd, wysypka, pokrzywka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości			osłabienie	bóle mięśni
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		zmęczenie		

#### 4.9 Przedawkowanie

a) Objawy

Objawy przedawkowania mogą obejmować senność u osób dorosłych oraz początkowo pobudzenie i niepokój, zwłaszcza ruchowy, a następnie senność u dzieci.

b) Postępowanie w razie przedawkowania

Nie jest znane specyficzne antidotum dla lewocetyryzyny.

W razie przedawkowania zalecane jest leczenie objawowe lub podtrzymujące. Jeżeli upłynęło niewiele czasu od przyjęcia leku, należy rozważyć płukanie żołądka. Lewocetyryzyna nie jest skutecznie usuwana za pomocą hemodializy.

#### 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

## 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwhistaminowe do stosowania ogólnego, pochodne piperazyny, kod ATC: R06A E09.

Lewocetyryzyna, (R)-enancjomer cetyryzyny, jest silnym i wybiórczym antagonistą obwodowych receptorów H<sub>1</sub>.

Badania dotyczące wiązania z receptorami wykazały, że lewocetyryzyna ma duże powinowactwo do receptorów H<sub>1</sub> u ludzi (K<sub>i</sub> = 3,2 nmol/l). Powinowactwo lewocetyryzyny do tych receptorów jest dwukrotnie większe niż cetyryzyny (K<sub>i</sub> = 6,3 nmol/l). Okres półtrwania procesu odłączania lewocetyryzyny od receptorów H<sub>1</sub> wynosi 115 ± 38 min. Po 4 godzinach od jednorazowego podania lewocetyryzyny stwierdzono wysycenie receptorów w 90%, a po 24 godzinach w 57%.

Badania farmakodynamiczne z udziałem zdrowych ochotników wykazały, że działanie dawki lewocetyryzyny równej połowie dawki cetyryzyny jest porównywalne do działania cetyryzyny, zarówno na skórę, jak i na błonę śluzową nosa.

Właściwości farmakodynamiczne lewocetyryzyny oceniano w randomizowanych, kontrolowanych badaniach.

W badaniu porównującym działanie lewocetyryzyny w dawce 5 mg, desloratadyny w dawce 5 mg i placebo na wywołany przez histaminę bąbel pokrzywkowy i rumień, leczenie lewocetyryzyną istotnie zmniejszało tworzenie się bąbla pokrzywkowego oraz rumienia, działanie to było najsilniejsze w ciągu pierwszych 12 godzin i utrzymywało się przez 24 godziny (p<0,001) w porównaniu z placebo i desloratadyną.

W badaniach klinicznych kontrolowanych placebo, w modelu z użyciem komory prowokacyjnej początek działania lewocetyryzyny w dawce 5 mg w łagodzeniu objawów wywołanych ekspozycją na pyłki roślin obserwowano po 1 godzinie od podania leku.

Badania *in vitro* (komory Boydena i linie komórkowe) wykazały, że lewocetyryzyna hamuje wywołaną przez eotaksynę przezśródbłonkową migrację eozynofików przez komórki skóry i płuc. W eksperymentalnym badaniu farmakodynamicznym *in vivo* (technika okienek skórnych) u 14 dorosłych pacjentów, w porównaniu z placebo, wykazano trzy główne działania hamujące lewocetyryzyny w dawce 5 mg w ciągu pierwszych 6 godzin reakcji wywołanej pyłkami: hamowanie uwalniania VCAM-1, zmianę przepuszczalności naczyń i zmniejszenie napływu eozynofików.

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania lewocetyryzyny wykazano w kilku badaniach klinicznych kontrolowanych placebo, przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby u dorosłych pacjentów z sezonowym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa, całorocznym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa lub przewlekłym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa. W niektórych badaniach wykazano, że lewocetyryzyna znacząco łagodzi objawy alergicznego zapalenia błony śluzowej, w tym uczucie zatkania nosa.

W trwającym 6 miesięcy badaniu klinicznym z udziałem 551 dorosłych pacjentów (w tym 276 pacjentów leczonych lewocetyryzyną) z przewlekłym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa (objawy występowały przez 4 dni w tygodniu, przez co najmniej 4 kolejne tygodnie) i uczulonych na roztocza kurzu domowego i pyłki traw wykazano, że lewocetyryzyna w dawce 5 mg była klinicznie i statystycznie istotnie bardziej skuteczna niż placebo w łagodzeniu wszystkich objawów alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa przez cały czas trwania badania, bez wystąpienia tachyfilaksji. Przez cały czas trwania badania lewocetyryzyna istotnie poprawiała jakość życia pacjentów.

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność lewocetyryzyny w postaci tabletek u dzieci oceniano w dwóch, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych, w których uczestniczyli pacjenci w wieku

6 do 12 lat z sezonowym lub całorocznym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa. W obydwu badaniach klinicznych, lewocetyryzyna znacząco łagodziła objawy oraz poprawiała jakość życia zależną od stanu zdrowia.

W kontrolowanym placebo badaniu klinicznym, w którym uczestniczyło 166 pacjentów z przewlekłą pokrzywką idiopatyczną, 85 pacjentów przyjmowało placebo, a 81 pacjentów otrzymywało lewocetyryzynę w dawce 5 mg raz na dobę przez 6 tygodni. Leczenie lewocetyryzyną powodowało istotne zmniejszenie nasilenia świądu w pierwszym tygodniu oraz w całym okresie leczenia, w porównaniu z placebo. Lewocetyryzyna powodowała także większą poprawę zależnej od stanu zdrowia jakości życia, ocenianej na podstawie wskaźnika jakości życia w chorobach dermatologicznych (ang. *Dermatology Life Quality Index*), w porównaniu z placebo.

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne:

Wpływ na reakcje skórne wywołane przez histaminę nie jest związany ze stężeniem leku w osoczu.

W zapisach EKG nie wykazano znaczącego wpływu lewocetyryzyny na odstęp QT.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetyka lewocetyryzyny ma przebieg liniowy i jest niezależna od dawki i czasu, oraz wykazuje małą zmienność osobniczą. Profil farmakokinetyczny w przypadku podania samego enancjomeru jest taki sam, jak w przypadku podania cetyryzyny. Podczas procesu wchłaniania i eliminacji nie dochodzi do odwrócenia chiralności.

Wchłanianie:

Po podaniu doustnym lewocetyryzyna wchłania się szybko i w znacznym stopniu. Maksymalne stężenie w osoczu występuje 0,9 h po podaniu. Stan stacjonarny jest osiągnięty po dwóch dniach. Stężenie maksymalne wynosi zwykle 270 ng/ml i 308 ng/ml, odpowiednio po jednorazowym i wielokrotnym doustnym podaniu dawki 5 mg. Stopień wchłaniania nie zależy od dawki ani od przyjmowania pokarmu, ale maksymalne stężenie jest zmniejszone i występuje później.

Dystrybucja:

Nie ma dostępnych danych dotyczących dystrybucji lewocetyryzyny do tkanek u ludzi ani jej przenikania przez barierę krew-mózg. U szczurów i psów największe stężenia leku stwierdzono w wątrobie i nerkach, najmniejsze w kompartmentcie ośrodkowego układu nerwowego. Lewocetyryzyna w 90% wiąże się z białkami osocza. Dystrybucja lewocetyryzyny jest ograniczona, ponieważ jej objętość dystrybucji wynosi 0,4 l/kg.

Metabolizm:

U ludzi metabolizowane jest mniej niż 14% dawki lewocetyryzyny, dlatego różnice wynikające z polimorfizmu genetycznego lub równoczesnego przyjmowania inhibitorów enzymów uważa się za mało istotne. Szlaki metaboliczne obejmują: utlenianie pierścienia aromatycznego, N- i O-dealkilację oraz sprzężanie z tauryną. Reakcje dealkilacji przebiegają głównie z udziałem CYP 3A4, natomiast utlenianie pierścienia aromatycznego przebiega z udziałem licznych i (lub) niezidentyfikowanych izoform CYP. Lewocetyryzyna w stężeniach znacznie większych niż stężenia maksymalne występujące po podaniu dawki doustnej 5 mg, nie miała wpływu na aktywność izoenzymów CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 i 3A4.

Ze względu na słaby metabolizm i brak możliwości hamowania metabolizmu, interakcje lewocetyryzyny z innymi substancjami są mało prawdopodobne.

Wydalenie:

Okres półtrwania w osoczu u osób dorosłych wynosi  $7,9 \pm 1,9$  godziny. Średni pozorny całkowity klirens wynosi 0,63 ml/min/kg. Lewocetyryzyna i jej metabolity wydalane są głównie z moczem, średnio 85,4% dawki. Z kałem wydalane jest tylko 12,9% dawki. Lewocetyryzyna wydalana jest zarówno w wyniku przesączania kłębuszkowego, jak i aktywnego wydzielenia kanalikowego.

Zaburzenia czynności nerek:

Pozorny klirens lewocetyryzyny zależy od klirensu kreatyniny. Dlatego u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek zaleca się dostosowanie odstępów pomiędzy kolejnymi dawkami lewocetyryzyny w zależności od klirensu kreatyniny. U osób ze schyłkową niewydolnością nerek z bezmocem całkowity klirens leku jest zmniejszony o około 80% w porównaniu do klirensu u osób zdrowych. Ilość lewocetyryzyny usunięta w czasie standardowego czterogodzinnego zabiegu hemodializy wynosiła < 10%.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, toksycznego wpływu na rozrodczość, genotoksyczności i działania rakotwórczego nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka. W badaniach nieklinicznych działanie toksyczne obserwowano jedynie w przypadku narażenia przekraczającego maksymalną ekspozycję u człowieka, co wskazuje na niewielkie znaczenie tych obserwacji w praktyce klinicznej.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Rdzeń tabletki  
Celuloza mikrokrystaliczna  
Laktoza jednowodna  
Krzemionka koloidalna bezwodna  
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki  
Opadry White Y-1-7000 o składzie:  
Hypromeloza  
Tytanu dwutlenek (E 171)  
Makrogol 400

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak specjalnych zaleceń dotyczących warunków przechowywania.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blistry Aluminium/Aluminium lub blistry PVC/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań:  
10, 20, 21, 28, 30, 50, 90 i 100 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

## **6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Recordati Polska sp. z o.o.  
ul. Królewska 16  
00-103 Warszawa

## **8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr 20477

## **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

2012.08.13

## **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

04/2014