

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Levocetirizine Bristol Laboratories, 5 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera jako substancję czynną 5 mg lewocetyryzyny dichlorowodorku.

Produkt zawiera również laktozę jednowodną 70,0 mg.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana (tabletki)

Białe lub w kolorze złamanej bieli, owalne, obustronnie wypukłe tabletki powlekane z wytłoczonym symbolem „BL” po jednej stronie i cyfrą „5” po drugiej stronie.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Objawowe leczenie alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa (w tym przewlekłego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa) oraz pokrzywki.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

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

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

##### **Osoby 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).

U dzieci w wieku od 2 do 6 lat nie jest możliwe dostosowanie dawki leku w postaci tabletek powlekanych. Zaleca się stosowanie produktów lewocetyryzyny w postaci farmaceutycznej przeznaczonej dla dzieci.

##### **Dorośli pacjenci z zaburzeniami czynności nerek:**

Przerwy w stosowaniu leku należy dostosować indywidualnie do wydolności nerek. Na podstawie przedstawionej poniżej tabeli można dobrać odpowiednią dawkę. Aby skorzystać z tabeli, konieczne jest oszacowanie wartości klirensu kreatyniny ( $Cl_{kr}$ ) w ml/min.  $Cl_{kr}$  można oszacować na podstawie stężenia kreatyniny w osoczu (mg/dl) za pomocą następującego wzoru:

$$Cl_{cr} = \frac{[140 - \text{wiek (lata)}] \times \text{masa ciała (kg)}}{72 \times \text{stężenie kreatyniny w osoczu (mg/dl)}} \quad (x 0.85 \text{ dla kobiet}).$$

#### Dawkowanie u pacjentów z niewydolnością nerek:

Grupa	Klirens kreatyniny (ml/min)	Dawkowanie i częstość
Prawidłowa	≥ 80	5 mg raz na dobę
Łagodna	50 - 79	5 mg raz na dobę
Umiarkowana	30 - 49	5 mg co 2 dni
Ciężka	< 30	5 mg co 3 dni
Krańcowe stadium niewydolności nerek – Pacjenci dializowani	< 10	Przeciwwskazanie

U dzieci z zaburzeniami czynności nerek, dawkę należy dostosować indywidualnie w zależności od klirensu nerkowego i masy ciała. Brak specyficznych danych dotyczących dzieci z zaburzeniami czynności nerek.

#### Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby:

U pacjentów, u których występują tylko zaburzenia czynności wątroby, nie jest konieczne dostosowanie dawki. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby i nerek zaleca się dostosowanie dawkowania (patrz powyżej Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek).

#### Czas trwania leczenia:

Okresowe alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa (objawy < 4 dni/tydzień lub krócej niż 4 tygodnie) należy leczyć zgodnie z objawami i historią choroby; leczenie można przerwać, gdy objawy ustąpią i wznowić, gdy powrócą. W przypadku przewlekłego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa (objawy > 4 dni/tydzień i dłużej niż 4 tygodnie) istnieją wskazania do kontynuowania leczenia przez cały okres narażenia na alergeny. Dostępne są kliniczne informacje dotyczące stosowania lewocetyryzyny 5 mg, tabletki powlekane, przez okres 6 miesięcy. Doświadczenie kliniczne z zastosowaniem racematu w leczeniu przewlekłej pokrzywki oraz przewlekłego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa obejmuje okres do 1 roku.

#### Sposób podawania

Tabletkę powlekaną należy przyjmować doustnie, połykać w całości i popijać płynem. Lek można przyjmować z jedzeniem lub między posiłkami. Zaleca się przyjmowanie dobowej dawki jednorazowo w całości.

#### 4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na lewocetyryzynę, inne pochodne piperazyny lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

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

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

Nie zaleca się stosowania leku w postaci tabletek powlekanych u dzieci w wieku poniżej 6 lat, dlatego że tabletki powlekane nie pozwalają na dostosowanie dawki. Zaleca się stosowanie produktów lewocetyryzyny w postaci farmaceutycznej przeznaczonej dla dzieci.

Nie zaleca się stosowania lewocetyryzyny u niemowląt i małych dzieci w wieku poniżej 2 lat.

Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego leku.

Należy zachować specjalne środki ostrożności w przypadku jednoczesnego spożywania alkoholu (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 działań niepożądanych (z pseudoefedryną, cymetydyną, ketokonazolem, erytromycyną, azytromycyną, glipizydem i diazepamem). Nieznaczne zmniejszenie klirensu cetyryzyny (16%) zaobserwowano w badaniu po podaniu wielokrotnym leku i teofiliny (400 mg raz na dobę); podczas gdy jednoczesne podawanie cetyryzyny nie wpływało na dostępność teofiliny.

Pokarm nie zmniejsza stopnia wchłaniania lewocetyryzyny, ale zmniejsza jego szybkość.

U wrażliwych pacjentów, jednoczesne stosowanie cetyryzyny lub lewocetyryzyny z alkoholem lub innymi środkami hamującymi czynność ośrodkowego układu nerwowego może wpływać na ośrodkowy układ nerwowy, chociaż wykazano, że racemat cetyryzyny nie nasila działania alkoholu.

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### **Ciąża**

Nie są dostępne dane kliniczne dotyczące przyjmowania lewocetyryzyny w ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na ciążę, rozwój zarodka / płodu, poród lub rozwój pourodzeniowy.

W celu zachowania ostrożności zaleca się unikanie stosowania produktu Levocetirizine Bristol Laboratories w okresie ciąży.

##### **Karmienie piersią**

Nie wiadomo, czy lewocetyryzyna przenika do mleka ludzkiego.

Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci.

Należy podjąć decyzję czy przerwać karmienie piersią czy przerwać podawanie produktu Levocetirizine Bristol Laboratories biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

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

Porównawcze badania kliniczne nie wykazały, aby lewocetyryzyna stosowana w zaleconych dawkach osłabiała koncentrację, zdolność reagowania lub zdolność prowadzenia pojazdów.

U niektórych pacjentów może jednak wystąpić senność, zmęczenie lub astenia w trakcie leczenia lewocetyryzyną. Dlatego, pacjenci planujący prowadzenie pojazdów, wykonywanie potencjalnie niebezpiecznych czynności lub obsługiwanie maszyn, powinny uwzględnić reakcję ich organizmu na lek.

#### **4.8 Działania niepożądane**

W badaniach terapeutycznych z udziałem kobiet i mężczyzn w wieku od 12 do 71 lat, u 15,1% pacjentów w grupie otrzymującej 5 mg lewocetyryzyny wystąpiło co najmniej jedno działanie niepożądane w porównaniu z 11,3% pacjentów otrzymujących placebo. Nasilenie 91,6% spośród tych działań niepożądanych było łagodne do umiarkowanego.

W badaniach działania leczniczego lewocetyryzyny odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania z powodu zdarzeń niepożądanych, wynosił 1% (9/935) w grupie otrzymującej 5 mg lewocetyryzyny i 1,8% (14/771) w grupie otrzymującej placebo.

W badaniach klinicznych oceniających działanie lecznicze lewocetyryzyny uczestniczyło 935 pacjentów otrzymujących produkt leczniczy w zalecanej dawce 5 mg na dobę. W tej grupie następujące działania niepożądane po podaniu lewocetyryzyny w dawce 5 mg lub placebo notowano z częstością 1% lub większą (często: >1/100, <1/10):

Zalecany termin (WHOART)*	Placebo (n = 771)	Lewocetyryzyna 5 mg (n = 935)
Ból głowy	25 (3,2%)	24 (2,6%)
Senność	11 (1,4%)	49 (5,2%)
Suchość w jamie ustnej	12 (1,6%)	24 (2,6%)
Zmęczenie	9 (1,2%)	23 (2,5%)

\*WHOART – The WHO Adverse Reactions Terminology – Zalecane nazewnictwo działań niepożądanych przez Światową Organizację Zdrowia

Obserwowano również działania niepożądane występujące niezbyt często (> 1/1000, <1/100), takich jak astenia lub ból brzucha.

Częstość występowania niepożądanych działań uspokajających leku, takich jak senność, zmęczenie i astenia, była większa (8,1%) w grupie osób otrzymujących 5 mg lewocetyryzyny niż w grupie placebo (3,1%).

Oprócz wymienionych wyżej działań niepożądanych, które zaobserwowano w trakcie badań klinicznych, po wprowadzeniu lewocetyryzyny do obrotu obserwowano bardzo rzadkie przypadki działań niepożądanych:

- **zaburzenia układu immunologicznego:** reakcje nadwrażliwości, w tym anafilaksja
- **zaburzenia psychiczne:** agresja, pobudzenie
- **zaburzenia układu nerwowego:** drgawki
- **zaburzenia oka:** zaburzenia widzenia
- **zaburzenia serca:** kołatanie serca
- **zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:** duszność
- **zaburzenia żołądka i jelit:** nudności
- **zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:** zapalenie wątroby
- **zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:** obrzęk naczynioruchowy, wykwity polekowe o stałym umiejscowieniu, świąd, wysypka, pokrzywka
- **zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości:** bóle mięśni
- **badania diagnostyczne:** zwiększenie masy ciała, nieprawidłowe wyniki testów czynnościowych wątroby

#### 4.9 Przedawkowanie

##### a) Objawy

Objawami przedawkowania może być senność u dorosłych, a u dzieci początkowo pobudzenie i niepokój, a następnie senność.

##### b) Postępowanie po przedawkowaniu

Brak jest specyficznego antidotum na lewocetyryzynę.

W razie przedawkowania zalecane jest leczenie objawowe lub podtrzymujące. Należy rozważyć płukanie żołądka, jeśli od przyjęcia produktu leczniczego upłynęło niewiele czasu.

Lewocetyryzyna nie jest skutecznie usuwana za pomocą hemodializy.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Kod ATC: R06A E09

Grupa farmakoterapeutyczna: Lek przeciwhistaminowy do stosowania ogólnego.

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

Badania wiązania wykazały, że lewocetyryzyna wykazuje u człowieka duże powinowactwo do receptorów H<sub>1</sub> (K<sub>i</sub> = 3.2 nmol/l). Jest ono 2-krotnie większe niż w przypadku cetyryzyny (K<sub>i</sub>=6,3 nmol/l). Okres półtrwania procesu odłączania lewocetyryzyny od receptorów H<sub>1</sub> wynosi 115 ± 38 minut. Po podaniu pojedynczej dawki, lewocetyryzyna blokuje receptory w 90% po 4 godzinach i w 57% po 24 godzinach.

Badania farmakodynamiczne przeprowadzone na zdrowych ochotnikach wykazały, że lewocetyryzyna w dawce odpowiadającej połowie dawki cetyryzyny jest porównywalne do działania cetyryzyny na skórę i na błonę śluzową nosa.

Działanie farmakodynamiczne lewocetyryzyny oceniano w randomizowanych, kontrolowanych badaniach klinicznych:

W badaniu porównującym wpływ lewocetyryzyny w dawce 5 mg, desloratadyny w dawce 5 mg i placebo na reakcję pohistaminową w postaci bąbli i rumienia, leczenie lewocetyryzną znacząco zmniejszało powstawanie bąbli pokrzywkowych i rumienia, a 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 kontrolowanych placebo badaniach, w modelu komory do prowokacji alergenowej, początek działania lewocetyryzyny w dawce 5 mg w łagodzeniu objawów wywołanych ekspozycją na pyłki obserwowano po 1 godzinie po przyjęciu leku.

Badania *in vitro* (z zastosowaniem komór Boydena i linii komórkowych) wykazały, że lewocetyryzyna hamuje śródbłonkową migrację eozynofiliów wywołaną przez eotaksynę do komórek skóry i płuc. W eksperymentalnym badaniu farmakodynamicznym *in vivo* (technika okienka skórniego) wykazano u 14 dorosłych pacjentów, w porównaniu z placebo, 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 eozynofili.

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania lewocetyryzyny wykazano w licznych kontrolowanych placebo badaniach klinicznych z podwójną ślełą próbą z udziałem osób dorosłych 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 w istotnym stopniu łagodzi objawy alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa, w tym uczucie zatkania nosa.

W trwającym sześć miesięcy badaniu klinicznym z udziałem 551 dorosłych (w tym 276 pacjentów leczonych lewocetyryzną) z przewlekłym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa (objawy utrzymywały się przez 4 dni w tygodniu przez co najmniej 4 kolejne tygodnie) i uczulonych na roztocza oraz pyłki traw wykazano, że lewocetyryzyna w dawce 5 mg była klinicznie i statystycznie istotnie bardziej skuteczna niż placebo w łagodzeniu objawów alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa ocenianych w skali TSS (wskaźnik nasilenia objawów klinicznych, ang. total symptom score -

TSS) przez cały okres trwania badania; nie występowało zjawisko tachyfilaksji. Podczas całego okresu badania, lewocetyryzyna znacznie poprawiła jakość życia pacjentów.

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność lewocetyryzyny w postaci tabletek u dzieci badano również w dwóch badaniach klinicznych kontrolowanych placebo z udziałem pacjentów w wieku od 6 do 12 lat z sezonowym i całorocznym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa. W obydwu badaniach, lewocetyryzyna znacznie łagodziła objawy i poprawiała, zależną od zdrowia, jakość życia pacjentów.

W badaniu klinicznym kontrolowanym placebo z udziałem 166 pacjentów z przewlekłą idiopatyczną pokrzywką, 85 pacjentom podawano placebo, a 81 pacjentów leczono lewocetyryzyną w dawce 5 mg raz na dobę przez sześć tygodni. Leczenie lewocetyryzyną znacznie zmniejszyło nasilenie świądu w pierwszym tygodniu oraz przez cały okres leczenia, w porównaniu z placebo. Lewocetyryzyna także poprawiła w większym stopniu zależną od zdrowia jakość życia, co oceniono za pomocą dermatologicznego wskaźnika jakości życia (ang. Dermatology Quality Index) w porównaniu z placebo.

Przewlekła idiopatyczna pokrzywka była badana jako model zaburzeń o charakterze pokrzywki. Uwalnianie histaminy jest czynnikiem przyczynowym występowania pokrzywki, dlatego można oczekiwać, że lewocetyryzyna będzie skuteczna w łagodzeniu objawów innych, niż przewlekła idiopatyczna pokrzywka, rodzajów pokrzywek.

#### **Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne:**

Lewocetyryzyna, po osiągnięciu odpowiedniego stężenia we krwi, hamuje rozwój zmian skórnych wywołanych przez histaminę.

W zapisach EKG nie wykazano istotnego wpływu lewocetyryzyny na długość odstępu QT.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Farmakokinetyka lewocetyryzyny ma przebieg liniowy i jest niezależna od dawki i czasu i wykazuje małą zmienność osobniczą. Profil farmakokinetyczny jest taki sam w przypadku podania pojedynczego enancjomeru i cetyryzyny. Podczas wchłaniania i wydalania nie następuje odwrócenie chiralności.

#### **Wchłanianie:**

Po podaniu doustnym lewocetyryzyna wchłania się szybko i w znacznym stopniu. Maksymalne stężenie w osoczu osiąga po 0,9 h od podania. Stan stacjonarny jest osiągnięty po dwóch dniach. Maksymalne stężenia leku wynoszą zwykle 270 ng/ml i 308 ng/ml, po podaniu, odpowiednio, pojedynczej i wielokrotnej dawki 5 mg. Stopień wchłaniania nie zależy od dawki i nie zmienia się podczas przyjmowania pokarmu, ale maksymalne stężenie jest mniejsze i występuje później.

#### **Dystrybucja:**

Brak danych na temat dystrybucji leku w tkankach u ludzi, jak również informacji o przenikaniu lewocetyryzyny przez barierę krew–mózg. U szczurów i psów, lek osiąga największe stężenie w wątrobie i nerkach, a najmniejsze w ośrodkowym układzie nerwowym.

Lewocetyryzyna w 90% wiąże się z białkami osocza. Dystrybucja lewocetyryzyny jest ograniczona, ponieważ objętość dystrybucji wynosi 0,4 l/kg.

#### **Metabolizm:**

U ludzi mniej niż 14% przyjętej dawki lewocetyryzyny jest metabolizowane i dlatego uważa się, że różnice wynikające z polimorfizmu genetycznego lub jednoczesnego przyjmowania inhibitorów enzymów są mało istotne. Metabolizm polega na utlenianiu pierścieni aromatycznych, N- i O-dealkilacji oraz sprzęganiu z tauryną. Proces dealkilacji przebiega głównie z udziałem izoenzymu 3A4 cytochromu P-450, a utlenianie pierścienia aromatycznego z udziałem wielu i (lub) nieokreślonych izoform cytochromu P-450. Lewocetyryzyna w stężeniach znacznie większych niż maksymalne

stężenia uzyskiwane po doustnym podaniu dawki 5 mg nie wpływa na aktywność izoenzymów CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 i 3A4.

Ze względu na słaby metabolizm i brak możliwości hamowania metabolizmu, istnieje niewielkie prawdopodobieństwo wystąpienia interakcji lewocetyryzyny z innymi substancjami.

#### **Eliminacja:**

Okres półtrwania w osoczu dorosłych wynosi  $7,9 \pm 1,9$  godziny. Średni pozorny całkowity klirens z organizmu osiąga wartość 63 ml/min/kg. Lewocetyryzyna i jej metabolity są wydalane głównie z moczem. Tą drogą eliminowane jest 85,4% dawki. Z kałem wydalane jest 12,9% dawki. Lewocetyryzyna wydala się zarówno w wyniku przesączania kłębuszkowego, jak i czynnego wydzielania kanalikowego.

#### **Zaburzenia czynności nerek:**

Pozorny klirens lewocetyryzyny z organizmu jest związany z klirensiem kreatyniny. Dlatego też u pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich zaburzeniami czynności nerek, zaleca się dostosowanie odstępów między dawkami lewocetyryzyny w zależności od klirensu kreatyniny. U pacjentów z bezmoczem w schyłkowej chorobie nerek, całkowity klirens ogólnoustrojowy jest mniejszy o około 80% w porównaniu z osobami zdrowymi. Podczas 4-godzinnej standardowej hemodializy usunięto mniej niż 10% lewocetyryzyny.

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

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego oraz toksycznego wpływu na rozród nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Laktoza jednowodna  
Celuloza mikrokrystaliczna  
Krzemionka koloidalna bezwodna  
Magnezu stearynian

#### **Otoczka tabletki**

Tytanu dwutlenek (E 171)  
Talk  
Hypromeloza 15 cP  
Makrogol 400

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy

### **6.3 Okres ważności**

2 lata

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

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blistry PVC/PVDC/Aluminium

Wielkość opakowań: 14, 28, 30, 56, 60, 84 i 100 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

## **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Nie dotyczy.

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

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

### **Bristol Laboratories Limited**

Unit 3, Canalside

Northbridge Road

Berkhamsted

Hertfordshire, HP41EG

Wielka Brytania

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

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

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