

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Cezera, 5 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 5 mg lewocetyryzyny dichlorowodoru (*Levocetirizini dihydrochloridum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: 88,63 mg laktozy w tablecie.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana

Tabletki są powlekane, białe, okrągłe, dwuwypukłe ze ściętymi krawędziami

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie objawowe alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa (w tym przewlekłego zapalenia błony śluzowej nosa) oraz pokrzywki u dorosłych oraz dzieci w wieku 6 lat i starszych.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

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

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

##### Pacjenci w wieku podeszłym:

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

##### Zaburzenia czynności nerek:

Odstępy pomiędzy kolejnymi dawkami muszą być ustalone indywidualnie w zależności od stopnia niewydolności nerek. Dawkowanie należy dostosować zgodnie z poniższą tabelą. Aby skorzystać z tabeli dawkowania, należy obliczyć klirens kreatyniny u pacjenta ( $Cl_{kr}$ ) w ml/min.  $Cl_{kr}$  (ml/min) można obliczyć na podstawie stężenia kreatyniny (mg/dl) w surowicy krwi, posługując się następującym wzorem:

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

##### Modyfikacja dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek:

<u>Grupa</u>	<u>Klirens kreatyniny</u>	<u>Dawka i częstość</u>
--------------	---------------------------	-------------------------

	<i>(ml/min)</i>	<i>podawania</i>
Prawidłowa czynność nerek	≥80	1 tabletkę raz na dobę
Łagodne zaburzenia czynności nerek	50-79	1 tabletkę raz na dobę
Umiarkowane zaburzenia czynności nerek	30-49	1 tabletkę co 2 dni
Ciężkie zaburzenia czynności nerek	<30	1 tabletkę co 3 dni
Schyłkowa choroba nerek - pacjenci dializowani	<10	Przeciwwskazane

U dzieci i młodzieży z zaburzeniami czynności nerek należy indywidualnie dostosować dawkę biorąc pod uwagę klirens nerkowy oraz masę ciała pacjenta. Brak specyficznych danych dla dzieci z zaburzeniami czynności nerek.

#### Zaburzenia czynności wątroby:

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów wyłącznie z zaburzeniami czynności wątroby. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby oraz z zaburzeniami czynności nerek zaleca się dostosowanie dawki (patrz powyżej „Zaburzenia czynności nerek”).

#### Dzieci i młodzież

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

Zalecana dawka dobową wynosi 5 mg (1 tabletkę powlekaną).

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

#### 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.

#### Czas trwania leczenia:

Okresowe alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa (objawy występujące rzadziej niż cztery dni w tygodniu lub utrzymujące się krócej niż cztery tygodnie w ciągu roku) należy leczyć zgodnie ze specyfiką choroby i jej historią; leczenie można przerwać od razu po ustąpieniu objawów i wznowić po ponownym ich wystąpieniu. W przypadku przewlekłego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa (objawy występujące częściej niż cztery dni w tygodniu lub utrzymujące się dłużej niż cztery tygodnie w roku) można zalecić pacjentowi kontynuowanie leczenia w okresie ekspozycji na alergeny.

Doświadczenie kliniczne dotyczące stosowania lewocetyryzyny obejmuje co najmniej 6-miesięczny okres leczenia. Doświadczenie kliniczne z zastosowaniem cetyryzyny (racemat) w leczeniu przewlekłej pokrzywki i przewlekłego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa obejmuje okres do jednego roku.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na lewocetyryzynę, cetyryzynę, hydroksyzynę, jakiegokolwiek inne pochodne piperazyny lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.  
Ciężkie zaburzenia czynności nerek z klirens kreatyniny mniejszym niż 10 ml/min.

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

Należy zachować ostrożność podczas przyjmowania leku jednocześnie z alkoholem (patrz punkt 4.5).

Należy zachować ostrożność u pacjentów z ryzykiem zatrzymania moczu (np.: uszkodzenie rdzenia kręgowego, rozrost gruczołu krokowego), ponieważ lewocetyryzyna może zwiększać ryzyko zatrzymania moczu.

Lewocetyryzyna może powodować nasilenie napadów padaczkowych, z tego względu należy zachować ostrożność u pacjentów z padaczką oraz u pacjentów z ryzykiem wystąpienia drgawek.

Leki przeciwhistaminowe hamują reakcję alergiczną w testach skórnych, dlatego zaleca się odstawienie leków przeciwhistaminowych na 3 dni przed wykonaniem testów.

W przypadku przerwania stosowania lewocetyryzyny możliwe jest wystąpienie świądu, nawet jeśli objawy te nie występowały przed rozpoczęciem leczenia. Te objawy mogą ustąpić samoistnie. W niektórych przypadkach objawy mogą być intensywne i może być konieczne wznowienie leczenia. Objawy powinny ustąpić po wznowieniu leczenia.

#### Dzieci i młodzież

U dzieci w wieku poniżej 6 lat stosowanie lewocetyryzyny w postaci tabletek powlekanych nie jest zalecane, gdyż ta forma leku nie daje możliwości odpowiedniego dostosowania dawki.

Zaleca się stosowanie postaci farmaceutycznych lewocetyryzyny przeznaczonych dla dzieci.

Ten produkt leczniczy zawiera laktozę. Nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

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

Nie przeprowadzono badań interakcji z lewocetyryzyną (w tym brak badań z substancjami indukującymi CYP3A4). Badania z racemiczną cetyryzyną nie wykazały istotnych klinicznie niepożądanych interakcji (z antypiryną, azytromycyną, cymetydyną, diazepamem, erytromycyną, glipizydem, ketokonazolem oraz pseudoefedryną). W badaniu po podaniu wielokrotnym z teofiliną (400 mg raz na dobę) klirens cetyryzyny zmniejszył się w niewielkim stopniu (o 16%); natomiast teofiliny pozostał niezmienny podczas jednoczesnego podawania cetyryzyny. W badaniu po podaniu wielokrotnym rytonawiru (600 mg dwa razy na dobę) i cetyryzyny (10 mg na dobę), ekspozycja na cetyryzynę zwiększyła się o około 40%, podczas gdy ekspozycja na rytonawir podczas jednoczesnego podawania cetyryzyny zmieniła się nieznacznie (-11%).

Pokarm nie zmniejsza stopnia wchłaniania lewocetyryzyny, natomiast zmniejsza szybkość wchłaniania.

U pacjentów wrażliwych jednoczesne podawanie cetyryzyny lub lewocetyryzyny z alkoholem lub innymi lekami hamującymi czynność ośrodkowego układu nerwowego może spowodować dodatkowe obniżenie czujności i zdolności reagowania.

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

##### Ciąża

Brak danych lub istnieją ograniczone dane (mniej niż 300 ciąż) dotyczące stosowania lewocetyryzyny u kobiet w ciąży. Jednak dane otrzymane z dużej liczby zastosowań cetyryzyny (racemat) u kobiet w ciąży (ponad 1000 ciąż) nie wskazują, aby wywoływała ona wady rozwojowe lub działała toksycznie na płód i noworodka. Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka i (lub) płodu, przebieg porodu lub rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3).

Można rozważyć zastosowanie lewocetyryzyny w okresie ciąży, jeżeli jest to konieczne.

##### Karmienie piersią

Wykazano, że cetyryzyna (racemat) przenika do mleka kobiet karmiących piersią. Dlatego też jest prawdopodobne, że lewocetyryzyna przenika do mleka kobiet karmiących piersią. U niemowląt karmionych piersią mogą wystąpić działania niepożądane związane z lewocetyryzyną. Dlatego należy zachować ostrożność, przepisując lewocetyryzynę kobietom karmiącym piersią.

#### Płodność

Brak danych klinicznych dotyczących lewocetyryzyny.

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

W porównawczych badaniach klinicznych nie wykazano, aby lewocetyryzyna w zalecanych dawkach osłabiała koncentrację uwagi, zdolność reagowania lub zdolność prowadzenia pojazdów. Niemniej jednak, u niektórych pacjentów może wystąpić senność, zmęczenie i astenia podczas stosowania lewocetyryzyny. Zatem pacjenci zamierzający prowadzić pojazdy, wykonywać potencjalnie niebezpieczne czynności lub obsługiwać maszyny powinni wziąć pod uwagę swoją reakcję na produkt leczniczy.

### **4.8 Działania niepożądane**

#### Badania kliniczne

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

W badaniach terapeutycznych z udziałem kobiet i mężczyzn w wieku od 12 do 71 lat, u 15,1% pacjentów z grupy przyjmującej 5 mg lewocetyryzyny odnotowano wystąpienie przynajmniej jednego działania niepożądanego w porównaniu do 11,3% w grupie przyjmującej placebo. 91,6% tych działań niepożądanych leku miało nasilenie łagodne do umiarkowanego.

W badaniach terapeutycznych odsetek pacjentów wycofanych z badania z powodu zdarzeń niepożądanych wynosił 1,0% (9/935) w grupie przyjmującej lewocetyryzynę w dawce 5 mg oraz 1,8% (14/771) w grupie otrzymującej placebo.

W klinicznych badaniach terapeutycznych z lewocetyryzyną wzięło udział 935 osób, którym podawano lewocetyryzynę w zalecanej dawce dobowej 5 mg. W tej grupie zgłaszano następujące działania niepożądane występujące z częstością 1% lub większą (często:  $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) po zastosowaniu lewocetyryzyny w dawce 5 mg lub placebo:

<b>Działania niepożądane (zgodnie z terminologią działań niepożądanych WHO, ang. WHOART)</b>	<b>Placebo (n = 771)</b>	<b>Lewocetyryzyna 5 mg (n = 935)</b>
Bóle 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%)

Obserwowano też inne, niezbyt często występujące działania niepożądane (niezbyt często  $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), takie jak: astenia i ból brzucha.

Przypadki niepożądanego działania sedatywnego produktu leczniczego, takie jak: senność, zmęczenie i astenia występowały częściej (8,1%) podczas stosowania lewocetyryzyny w dawce 5 mg niż podczas stosowania placebo (3,1%).

#### Dzieci i młodzież

W dwóch badaniach kontrolowanych placebo z udziałem dzieci w wieku od 6 do 11 miesięcy oraz dzieci w wieku od 1 roku do poniżej 6 lat, 159 pacjentom podawano lewocetyryzynę w dawce odpowiednio 1,25 mg na dobę przez 2 tygodnie oraz 1,25 mg dwa razy na dobę. Poniżej przedstawiono działania niepożądane zgłaszane po podaniu lewocetyryzyny lub placebo, występujące z częstością 1% lub większą.

Klasyfikacja układów i narządów z uwzględnieniem terminów zalecanych przez MedDRA	Placebo (n = 83)	Lewocetyryzyna (n = 159)
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>		
Biegunka	0	3 (1,9%)
Wymioty	1 (1,2%)	1 (0,6%)
Zaparcia	0	2 (1,3%)
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>		
Senność	2 (2,4%)	3 (1,9%)
<b>Zaburzenia psychiczne</b>		
Zaburzenia snu	0	2 (1-3%)

W badaniach klinicznych z grupą kontrolną placebo, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby z udziałem dzieci w wieku od 6 do 12 lat, 243 dzieciom podawano lewocetyryzynę w dawce 5 mg na dobę przez różny okres - od krótszego niż 1 tydzień do 13 tygodni. Poniżej przedstawiono działania niepożądane zgłaszane po podaniu lewocetyryzyny lub placebo, występujące z częstością 1% lub większą.

Działania niepożądane	Placebo (n = 240)	Lewocetyryzyna 5 mg (n = 243)
Ból głowy	5 (2,1%)	2 (0,8%)
Senność	1 (0,4%)	7(2,9%)

#### Okres po wprowadzeniu lewocetyryzyny do obrotu

Działania niepożądane obserwowane po wprowadzeniu do obrotu przedstawiono według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Częstość występowania zdefiniowano w następujący sposób: 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 ( $< 1/10\ 000$ ), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

	<b>Nieznana</b>
Zaburzenia układu immunologicznego	nadwrażliwość, w tym anafilaksja
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	zwiększone łaknienie
Zaburzenia psychiczne	agresja, pobudzenie, omamy, depresja, bezsenność, myśli samobójcze, koszmary senne
Zaburzenia układu nerwowego	drgawki, parestezje, zawroty głowy, omdlenia, drżenie, zaburzenia smaku
Zaburzenia oka	zaburzenia widzenia, niewyraźne widzenie, rotacyjne ruchy gałek ocznych
Zaburzenia ucha i błędnika	zawroty głowy (pochodzenia błędnikowego)
Zaburzenia serca	kołatanie serca, tachykardia
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	duszność
Zaburzenia żołądka i jelit	nudności, wymioty, biegunka
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	zapalenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	obrzęk naczynioruchowy, trwałe wyprysk

	polekowy, świąd, wysypka, pokrzywka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	bóle mięśni, ból stawów
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	bolesne lub utrudnione oddawanie moczu, zatrzymanie moczu
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	obrzęk
Badania diagnostyczne	zwiększenie masy ciała, nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby

#### Opis wybranych działań niepożądanych

Zgłaszano przypadki świądu po przerwaniu stosowania lewocetyryzyny.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: [ndl@urpl.gov.pl](mailto:ndl@urpl.gov.pl)

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

## **4.9 Przedawkowanie**

### Objawy

Objawem przedawkowania może być senność u osób dorosłych. U dzieci może wystąpić początkowo pobudzenie i niepokój, a następnie senność.

### Postępowanie po przedawkowaniu

Nie jest znane specyficzne antidotum dla lewocetyryzyny.

W przypadku przedawkowania zalecane jest leczenie objawowe lub podtrzymujące. Jeżeli od zażycia zbyt dużej dawki produktu leczniczego upłynęło niewiele czasu, można 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: R06AE09.

#### Mechanizm działania

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

Badania wiązania z receptorami wykazały duże powinowactwo lewocetyryzyny do receptorów H<sub>1</sub> (K<sub>i</sub> = 3,2 nmol/l) u ludzi. Lewocetyryzyna ma dwukrotnie większe powinowactwo niż cetyryzyna (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 stwierdzono wysycenie receptorów przez lewocetyryzynę w 90%, a po 24 godzinach w 57%.

#### Działanie farmakodynamiczne

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

Właściwości farmakodynamiczne lewocetyryzyny oceniano w randomizowanych badaniach przeprowadzanych z grupą kontrolną:

W badaniu porównującym działanie lewocetyryzyny w dawce 5mg, desloratadyny w dawce 5 mg, oraz placebo na powstawanie pęcherzy i zaczerwienienia skóry indukowanych histaminą, leczenie lewocetyryzyną powodowało istotne hamowanie powstawania pęcherzy i rumienia, przy czym 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 klinicznych, dotyczących objawów wywołanych ekspozycją na pyłki roślin w modelu z użyciem komory prowokacyjnej, początek działania lewocetyryzyny w dawce wynoszącej 5 mg obserwowano po 1 godzinie od podania leku.

Badania *in vitro* (komory Boydena oraz linie komórkowe) wykazują, że lewocetyryzyna hamuje przezsłódkową migrację eozynofiliów indukowaną eotaksyną zarówno w komórkach skóry, jak i płuc. Farmakodynamiczne doświadczalne badanie *in vivo* (technika okienka skórnoego) u 14 dorosłych pacjentów, w porównaniu z placebo, wykazało, trzy główne działania hamujące lewocetyryzyny w dawce 5 mg w czasie pierwszych 6 godzin reakcji alergicznej indukowanej pyłkami: hamowanie uwalniania VCAM-1, zmiana przepuszczalności naczyń oraz zmniejszenie napływu eozynofiliów.

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania lewocetyryzyny wykazano w kilku badaniach kontrolowanych placebo z podwójnie ślepą próbą, przeprowadzonych 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 znacznie lepiej hamowała objawy alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa, w tym niedrożności nosa.

W trwającym 6 miesięcy badaniu klinicznym z udziałem 551 pacjentów (w tym 276 pacjentów leczonych lewocetyryzyną) z przewlekłym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa (objawy 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 zjawiska tachyfilaksji. Przez cały czas trwania badania lewocetyryzyna istotnie poprawiała jakość życia pacjentów.

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

Przewlekła idiopatyczna pokrzywka była badana jako model zaburzeń pokrzywkowych. Ponieważ uwalnianie histaminy jest czynnikiem związanym z występowaniem pokrzywki można oczekiwać, że lewocetyryzyna będzie skuteczna w łagodzeniu objawów innych rodzajów pokrzywek, nie tylko przewlekłej idiopatycznej pokrzywki.

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

*Dzieci i młodzież*

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania lewocetyryzyny w postaci tabletek u dzieci oceniano w dwóch kontrolowanych placebo badaniach klinicznych, w których uczestniczyli pacjenci w wieku od 6 do 12 lat z sezonowym i całorocznym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa. W obydwu badaniach leczenie lewocetyryzyną powodowało istotne złagodzenie objawów oraz poprawę zależnej od stanu zdrowia jakości życia pacjentów.

Bezpieczeństwo kliniczne u dzieci w wieku poniżej 6 lat ustalono na podstawie kilku krótko i długoterminowych badań klinicznych:

- badanie kliniczne, w którym uczestniczyło 29 dzieci w wieku od 2 do 6 lat z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa, leczono lewocetyryzyną w dawce 1,25 mg podawaną dwa razy na dobę przez 4 tygodnie
- badanie kliniczne, w którym uczestniczyło 114 dzieci w wieku od 1 roku do 5 lat z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa lub przewlekłą pokrzywką idiopatyczną, leczono lewocetyryzyną w dawce 1,25 mg podawaną dwa razy na dobę przez 2 tygodnie
- badanie kliniczne, w którym uczestniczyło 45 dzieci w wieku od 6 do 11 miesięcy z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa lub przewlekłą pokrzywką idiopatyczną, leczono lewocetyryzyną w dawce 1,25 mg podawaną raz na dobę przez 2 tygodnie
- długoterminowe (18-miesięczne) badanie kliniczne z udziałem 255 pacjentów z chorobą atopową, leczonych lewocetyryzyną, będących w wieku od 12 do 24 miesięcy w momencie włączania do badania.

Profil bezpieczeństwa był podobny do profilu obserwowanego w badaniach krótkoterminowych prowadzonych z udziałem dzieci w wieku od 1 do 5 lat.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Farmakokinetyka lewocetyryzyny jest liniowa, nie zależy od dawki i czasu, wykazuje małą zmiennością osobniczą. Profil farmakokinetyczny jest taki sam zarówno w przypadku podawania pojedynczego enancjomeru, jak i podczas podawania cetyryzyny. W czasie wchłaniania i eliminacji nie dochodzi do odwrócenia chiralności.

### Wchłanianie

Lewocetyryzyna jest szybko i w dużym stopniu wchłaniana po podaniu doustnym. Maksymalne stężenie w osoczu występuje w ciągu 0,9 godziny po podaniu. Stan stacjonarny uzyskuje się po dwóch dniach. Maksymalne stężenia wynoszą zazwyczaj 270 ng/ml oraz 308 ng/ml, odpowiednio po jednorazowym i wielokrotnym doustnym podaniu dawki 5 mg. Stopień wchłaniania nie zależy od dawki ani od przyjmowania pokarmu, ale stężenie maksymalne ulega zmniejszeniu oraz występuje później.

### Dystrybucja

Brak dostępnych danych dotyczących dystrybucji tkankowej u ludzi, jak i przenikania lewocetyryzyny przez barierę krew-mózg. U szczurów i psów, największe stężenia stwierdzono w wątrobie i nerkach, najmniejsze w kompartmentcie OUN.

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

### Metabolizm

U ludzi metabolizowane jest mniej niż 14% dawki lewocetyryzyny, dlatego różnice wynikające z polimorfizmu genetycznego lub jednoczesnego przyjmowania inhibitorów enzymatycznych uważa się za mało istotne. Szlaki metaboliczne lewocetyryzyny obejmują: utlenianie aromatyczne, N- i O-dealkilację oraz sprzęganie z tauryną. Reakcje dealkilacji zachodzą przede wszystkim z udziałem CYP 3A4, podczas gdy utlenianie aromatyczne przebiega z udziałem licznych i (lub) niezidentyfikowanych izoform CYP. Lewocetyryzyna w stężeniach znacznie większych od maksymalnych stężeń uzyskiwanych po podaniu doustnie dawki 5 mg, nie miała wpływu na aktywność izoenzymów CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 oraz 3A4.



Z powodu niewielkiego stopnia metabolizmu oraz braku potencjału hamowania metabolicznego, mało prawdopodobna jest interakcja lewocetyryzyny z innymi substancjami lub odwrotnie.

### Eliminacja

Okres półtrwania w osoczu u osób dorosłych wynosi  $7,9 \pm 1,9$  godzin. Okres półtrwania u małych dzieci jest krótszy. Średni pozorny całkowity klirens wynosi  $0,63 \text{ ml/min/kg mc.}$  Lewocetyryzyna i jej metabolity są wydalane głównie z moczem, co stanowi średnio 85,4% podanej dawki. Z kałem wydalane jest tylko 12,9% dawki. Lewocetyryzyna jest wydalana zarówno w wyniku przesączania kłębuszkowego, jak i aktywnego wydzielania kanalikowego.

### Specjalne grupy pacjentów

#### *Zaburzenia czynności nerek*

Pozorny całkowity klirens lewocetyryzyny z organizmu zależy od klirensu kreatyniny. Zaleca się zatem dostosowanie odstępów pomiędzy podawaniem kolejnych dawek lewocetyryzyny, w zależności od klirensu kreatyniny u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. U pacjentów ze schyłkową chorobą nerek z bezmoczem całkowity klirens leku z organizmu jest zmniejszony o około 80% w porównaniu z osobami zdrowymi. Ilość lewocetyryzyny usuwana podczas standardowej 4-godzinnej hemodializy wynosiła <10%.

#### *Dzieci i młodzież*

Dane z badania oceniającego farmakokinetykę u dzieci, w którym 14 dzieciom w wieku od 6 do 11 lat, o masie ciała od 20 do 40 kg podawano doustnie lewocetyryzynę w pojedynczej dawce 5 mg, wykazały w porównaniu krzyżowym, że wartości  $C_{\max}$  i AUC były około 2-krotnie większe niż u zdrowych dorosłych ochotników. Średnie stężenie maksymalne ( $C_{\max}$ ) wynosiło  $450 \text{ ng/ml}$  i było osiągnięte średnio po 1,2 godziny; znormalizowany względem masy ciała klirens całkowity był o 30% większy, a okres półtrwania eliminacji był o 24% krótszy u dzieci niż u osób dorosłych. Nie przeprowadzono badań farmakokinetycznych u dzieci w wieku poniżej 6 lat. Przeprowadzono retrospektywną analizę farmakokinetyczną w populacji 324 pacjentów (181 dzieci w wieku od 1 do 5 lat, 18 dzieci w wieku od 6 do 11 lat i 124 dorosłych w wieku od 18 do 55 lat), którzy otrzymywali lewocetyryzynę w dawce pojedynczej lub w dawkach wielokrotnych od 1,25 mg do 30 mg. Uzyskane z tej analizy dane wykazały, że przewidywane stężenie w osoczu po podaniu dawki 1,25 mg raz na dobę dzieciom w wieku od 6 miesięcy do 5 lat jest podobne do stężenia w osoczu osób dorosłych otrzymujących dawkę 5 mg raz na dobę.

#### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Dane dotyczące farmakokinetyki u osób w podeszłym wieku są ograniczone. Po wielokrotnym podaniu doustnym lewocetyryzyny w dawce 30 mg raz na dobę dziewięciu pacjentom w podeszłym wieku (65-74 lat) przez okres 6 dni, klirens całkowity był o około 33% mniejszy niż u młodszych dorosłych. Wykazano, że rozkład cetyryzyny (racematu) jest zależny raczej od czynności nerek niż od wieku. Zależność ta dotyczy również lewocetyryzyny, ponieważ zarówno lewocetyryzyna, jak i cetyryzyna są wydalane głównie z moczem. Dlatego u pacjentów w podeszłym wieku dawkę lewocetyryzyny należy dostosować do czynności nerek.

#### *Płeć*

Wyniki badania farmakokinetyki u 77 pacjentów (40 mężczyzn, 37 kobiet) oceniono pod kątem ewentualnej zależności od płci. Okres półtrwania był nieznacznie krótszy u kobiet ( $7,08 \pm 1,72$  godziny) niż u mężczyzn ( $8,62 \pm 1,84$  godziny); jednak wydaje się, że klirens po podaniu doustnym dawki dostosowanej do masy ciała u kobiet ( $0,67 \pm 0,16 \text{ ml/min/kg mc.}$ ) jest porównywalny z klirensem u mężczyzn ( $0,59 \pm 0,12 \text{ ml/min/kg mc.}$ ). U mężczyzn i kobiet z prawidłową czynnością nerek stosuje się takie same dawki dobowe, z zachowaniem takich samych odstępów pomiędzy dawkami.

#### *Rasa*

Nie zbadano wpływu rasy na działanie lewocetyryzyny. Ze względu na fakt, że lewocetyryzyna jest wydalana głównie przez nerki, a nie istnieją ważne, zależne od rasy różnice w klirensie kreatyniny, nie

należy się spodziewać istnienia zależnych od rasy różnic we właściwościach farmakokinetycznych lewocetyryzyny. Nie obserwowano związanych z rasą różnic w kinetyce cetyryzyny (racematu).

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

Nie badano farmakokinetyki lewocetyryzyny u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

U pacjentów z przewlekłymi chorobami wątroby (wątrobowokomórkowymi, cholestatycznymi lub z żółciową marskością wątroby), którym podawano 10 lub 20 mg cetyryzyny (racematu) w dawce pojedynczej, obserwowano wydłużenie okresu półtrwania o 50% przy jednoczesnym zmniejszeniu klirensu o 40% w porównaniu ze zdrowymi osobami.

#### Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

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

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

Dane niekliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, toksycznego wpływu na reprodukcję, genotoksyczności lub potencjalnego działania rakotwórczego nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Rdzeń tabletki:

Laktoza jednowodna

Celuloza mikrokrystaliczna

Krzemionka koloidalna bezwodna

Magnezu stearynian

#### Otoczka tabletki:

Laktoza jednowodna

Hypromeloza 6cP

Tytanu dwutlenek (E 171)

Makrogol 3000

Triacetyna

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata

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

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

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

7 lub 10 tabletek powlekanych w blistrze (folia Aluminium/PVC/PVDC) w tekturowym pudełku.

Opakowania: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 60, 90, 98 oraz 100 tabletek powlekanych.

7 lub 10 tabletek powlekanych w blistrze (folia Aluminium/OPA/Aluminium/PVC) w tekturowym pudełku.

Opakowania: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 60, 90, 98 oraz 100 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Bez specjalnych wymagań.

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

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Słowenia

**8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr 14779

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 30.07.2008 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 09.07.2013 r.

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

12.10.2018 r.