

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Votrezin, 5 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 5 mg lewocetyryzyny (w postaci dichlorowodorku) (*Levocetirizini dihydrochloridum*), co odpowiada 4,2 mg lewocetyryzyny.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletki powlekana zawiera 60,8 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana

Białe lub białawe, owalne, obustronnie wypukłe tabletki powlekane oznakowane 'L9CZ' po jednej stronie i '5' po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Votrezin jest wskazany w objawowym leczeniu alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa (w tym przewlekłego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa) oraz przewlekłej pokrzywki idiopatycznej.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli i młodzież w wieku co najmniej 12 lat

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

Osoby w podeszłym wieku

Modyfikacja dawki jest zalecana u pacjentów w podeszłym wieku z umiarkowanymi do ciężkich zaburzeniami czynności nerek (patrz niżej „Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek”).

Dzieci i młodzież

Dzieci w wieku od 6 do 12 lat

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

Dzieci w wieku od 2 do 6 lat

Nie ma możliwości dostosowania dawki produktu leczniczego w postaci tabletek powlekanych dla dzieci w wieku od 2 do 6 lat. Zaleca się stosowanie produktów lewocetyryzyny w postaciach farmaceutycznych przeznaczonych dla dzieci.

Dzieci w wieku poniżej 2 lat

Nie zaleca się stosowania lewocetyryzyny u niemowląt i małych dzieci w wieku poniżej 2 lat ze względu na brak danych w tej populacji.

Zaburzenia czynności nerek

Odstęp między kolejnymi dawkami muszą być dobrane indywidualnie w zależności od czynności nerek pacjenta. Dawkę należy modyfikować zgodnie z poniższą tabelą. W celu posłużenia się tabelą należy obliczyć klirens kreatyniny (Cl_{kr}) w ml/min. Wartość klirensu można obliczyć na podstawie oznaczenia stężenia kreatyniny w surowicy (w mg/dl), posługując się następującym wzorem:

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

Modyfikacja dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek:

Czynność nerek	Klirens kreatyniny (ml/min)	Dawka i częstość podawania
Prawidłowa	≥ 80	1 tabletką raz na dobę
Zaburzenia lekkie	50 - 79	1 tabletką raz na dobę
Zaburzenia umiarkowane	30 - 49	1 tabletką co 2 dni
Zaburzenia ciężkie	< 30	1 tabletką co 3 dni
Schyłkowa choroba nerek	< 10	Podawanie przeciwwskazane
Pacjenci poddawani hemodializie		

U dzieci i młodzieży z zaburzeniami czynności nerek dawkę należy dostosować indywidualnie, biorąc pod uwagę klirens nerkowy i masę ciała pacjenta. Nie ma szczegółowych danych dotyczących dzieci z zaburzeniami czynności nerek.

Zaburzenia czynności wątroby

Modyfikacja dawki nie jest konieczna u pacjentów z samymi zaburzeniami czynności wątroby.

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby i nerek zaleca się dostosowanie dawki (patrz wyżej „Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek”).

Sposób podawania

Tabletki powlekane należy przyjmować doustnie, połykać w całości, popijając płynem, niezależnie od posiłków. Zaleca się, aby dawkę dobową przyjmować w postaci dawki pojedynczej.

Czas trwania leczenia

Sezonowe alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa (z objawami występującymi rzadziej niż przez 4 dni w tygodniu lub utrzymującymi się krócej niż 4 tygodnie) należy leczyć zgodnie z historią choroby, a leczenie można przerwać po ustąpieniu objawów i wznowić po ponownym ich wystąpieniu. W przypadku przewlekłego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa (z objawami występującymi częściej niż przez 4 dni w tygodniu lub utrzymującymi się dłużej niż 4 tygodnie) pacjentowi można zaproponować ciągłe leczenie w okresie narażenia na alergeny. Uzyskano doświadczenie kliniczne dotyczące leczenia lewocetyryzyną przez okresy co najmniej sześciomiesięczne. Doświadczenie kliniczne dotyczące leczenia cetyryzyną (racematem) przewlekłej pokrzywki i przewlekłego zapalenia błony śluzowej nosa sięga okresu do 1 roku.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną, na cetyryzynę, hydroksyzynę, na którąkolwiek inną pochodną piperazyiny lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Ciężkie zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny mniejszy niż 10 ml/min).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zaleca się ostrożność podczas przyjmowania leku z alkoholem (patrz punkt 4.5).

Należy zachować ostrożność u pacjentów z czynnikami sprzyjającymi zatrzymaniu moczu (tj. uszkodzenie rdzenia kręgowego, rozrost gruczołu krokowego), gdyż lewocetyryzyna może zwiększać ryzyko zatrzymania moczu.

Należy zachować ostrożność u pacjentów z padaczką i pacjentów z ryzykiem wystąpienia drgawek, gdyż lewocetyryzyna może nasilenie napadów drgawkowych.

Leki przeciwhistaminowe hamują odpowiedź organizmu na skórne testy alergiczne, dlatego przed ich wykonaniem konieczne jest zachowanie 3-dniowego okresu wymywania.

Po przerwaniu stosowania lewocetyryzyny może pojawić się wysypka, nawet jeśli nie występowała przed rozpoczęciem leczenia. Objawy ustępują samoistnie, ale w niektórych przypadkach mogą być nasilone i wymagać wznowienia leczenia. Po ponownym rozpoczęciu stosowania lewocetyryzyny objawy powinny ustąpić.

Dzieci

Nie zaleca się stosowania lewocetyryzyny w tabletkach u dzieci w wieku poniżej 6 lat, gdyż postać farmaceutyczna leku nie pozwala na odpowiednie dostosowanie dawki. U pacjentów tych zaleca się stosowanie lewocetyryzyny w postaci farmaceutycznej przeznaczonej dla dzieci.

Ten produkt leczniczy zawiera laktozę. Nie należy go stosować u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań interakcji lewocetyryzyny (w tym badań z induktorami CYP3A4); badania z zastosowaniem racematu cetyryzyny nie wykazały istotnych klinicznie niepożądanych interakcji (z fenazonem, azytromycyną, cymetydyną, diazepamem, erytromycyną, glipizydem, ketokonazolem i pseudoefedryną). Niewielkie zmniejszenie klirensu cetyryzyny (o 16%) obserwowano w badaniu po podaniu dawki wielokrotnej z teofiliną (400 mg raz na dobę), ale jednoczesne podanie cetyryzyny nie wpływało na działanie teofiliny.

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 po jednoczesnym podawaniu cetyryzyny zmieniła się nieznacznie (-11%).

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

U wrażliwych pacjentów jednoczesne przyjęcie cetyryzyny lub lewocetyryzyny oraz alkoholu lub innych leków hamujących ośrodkowy układ nerwowy może spowodować dalsze upośledzenie czujności i zaburzać wykonywanie czynności.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie ma lub istnieją ograniczone dane (uzyskane od mniej niż 300 kobiet w ciąży) dotyczące stosowania lewocetyryzyny w czasie ciąży. Jednak liczne dane dotyczące cetyryzyny (racematu), uzyskane od ponad 1000 kobiet w ciąży, nie wskazują, aby powodowała ona wady wrodzone lub działała toksycznie na płód lub noworodka. Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka lub płodu, na poród i rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3).

Stosowanie lewocetyryzyny w okresie ciąży można rozważać w razie konieczności.

Karmienie piersią

Wykazano, że cetyryzyna (racemat) przenika do mleka kobiecego, więc również przenikanie

lewocetyryzyny do mleka kobiet w okresie laktacji jest prawdopodobne. U niemowląt karmionych piersią można zaobserwować działania niepożądane związane ze stosowaniem lewocetyryzyny. Z tego względu należy zachować ostrożność przepisując ją kobietom karmiącym piersią.

Płodność

Nie są dostępne dane kliniczne dotyczące lewocetyryzyny.

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. Mimo to podczas leczenia lewocetyryzyną u niektórych pacjentów może wystąpić senność, uczucie zmęczenia i astenia. Dlatego pacjenci, którzy zamierzają prowadzić pojazdy, podejmować 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 u kobiet i mężczyzn (w wieku od 12 do 71 lat) u 15,1% pacjentów otrzymujących lewocetyryzynę w dawce 5 mg wystąpiło co najmniej jedno działanie niepożądane w porównaniu z 11,3% pacjentów otrzymujących placebo. Nasilenie 91,6% spośród tych działań niepożądanych było lekkie do umiarkowanego.

W badaniach dotyczących działania leczniczego odsetek pacjentów wycofanych z badania na skutek działań niepożądanych wynosił 1,0% (9/935) w grupie otrzymującej lewocetyryzynę w dawce 5 mg i 1,8% (14/771) w grupie placebo.

W badaniach klinicznych dotyczących działania leczniczego 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: $\geq 1/100$ do $< 1/10$):

Określenie działania niepożądanego wg WHO	Placebo (n=771)	Lewocetyryzyna 5 mg (n=935)
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%)
Uczucie zmęczenia	9 (1,2%)	23 (2,5%)

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

Ogólna częstość sedatywnych działań niepożądanych, takich jak senność, uczucie zmęczenia i astenia, była większa po podaniu 5 mg lewocetyryzyny (8,1%) niż po podaniu placebo (3,1%).

Dzieci i młodzież

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

Klasyfikacja układów i narządów oraz terminy wg MedDRA	Placebo (n=83)	Lewocetyryzyna (n=159)
Zaburzenia żołądka i jelit		
Biegunka	0	3 (1,9%)
Wymioty	1 (1,2%)	1 (0,6%)
Zaparcie	0	2 (1,3%)

Zaburzenia układu nerwowego		
Senność	2 (2,4%)	3 (1,9%)
Zaburzenia psychiczne		
Zaburzenia snu	0	2 (1,3%)

W kontrolowanych placebo badaniach z podwójnie ślepą próbą 243 dzieciom w wieku od 6 do 12 lat podawano lewocetyryzynę w dawce 5 mg na dobę przez różny czas – od mniej niż 1 tygodnia do 13 tygodni. Następujące działania niepożądane występujące z częstością 1% lub większą notowano po podaniu lewocetyryzyny lub placebo.

Termin wg MedDRA	Placebo (n=240)	Lewocetyryzyna (n=243)
Ból głowy	5 (2,1%)	2 (0,8%)
Senność	1 (0,4%)	7 (2,9%)

Doświadczenie z okresu po wprowadzeniu lewocetyryzyny do obrotu

Działania niepożądane obserwowane po wprowadzeniu lewocetyryzyny do obrotu przedstawiono według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości.

Częstości zdefiniowano następująco:

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 (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Zaburzenia układu immunologicznego

Częstość nieznana: nadwrażliwość, w tym anafilaksja

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Częstość nieznana: zwiększone łaknienie

Zaburzenia psychiczne

Częstość nieznana: agresja, pobudzenie, omamy, depresja, bezsenność, myśli samobójcze, koszmary senne

Zaburzenia układu nerwowego

Częstość nieznana: drgawki, parestezje, zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, omdlenia, drżenie, zaburzenia smaku

Zaburzenia oka

Częstość nieznana: zaburzenia widzenia, niewyraźne widzenie, rotacyjne ruchy gałek ocznych

Zaburzenia ucha i błędnika

Częstość nieznana: zawroty głowy pochodzenia obwodowego

Zaburzenia serca

Częstość nieznana: kołatanie serca, tachykardia

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Częstość nieznana: duszność

Zaburzenia żołądka i jelit

Częstość nieznana: nudności, wymioty, biegunka

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Częstość nieznana: zapalenie wątroby

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Częstość nieznana: obrzęk naczynioruchowy, trwałe wykwity polekowe, świąd, wysypka, pokrzywka

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Częstość nieznana: bóle mięśni, bóle stawów

Zaburzenia nerek i dróg moczowych:

Częstość nieznana: bolesne lub utrudnione oddawanie moczu, zatrzymanie moczu

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Częstość nieznana: obrzęki

Badania diagnostyczne:

Częstość nieznana: zwiększenie masy ciała, nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby

Opis wybranych działań niepożądanych

Po przerwaniu stosowania lewocetyryzyny zgłaszano występowanie wysypki.

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
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Objawami przedawkowania mogą być ospałość u dorosłych i ospałość, poprzedzona początkowym pobudzeniem i niepokojem ruchowym u dzieci.

Postępowanie po przedawkowaniu

Nie jest znana specyficzna odtrutka na lewocetyryzynę.

W razie przedawkowania zalecane jest leczenie objawowe i podtrzymujące czynności życiowe. Jeśli od zażycia produktu leczniczego upłynęło mało czasu, można rozważyć płukanie żołądka.

Lewocetyryzyny nie można skutecznie usunąć z organizmu metodą 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 wybiórczym antagonistą obwodowych receptorów histaminowych H₁.

Badania dotyczące wiązania z receptorami wykazały duże powinowactwo lewocetyryzyny do ludzkich receptorów H₁ (K_i=3,2 nmol/l), dwukrotnie większe od cetyryzyny (K_i=6,3 nmol/l). Okres półtrwania dysocjacji wiązania lewocetyryzyny z receptorami H₁ wynosi 115±38 min. Po jednorazowym podaniu

wiązanie lewocetyryzyny z receptorami wynosi po 4 godzinach 90%, a po 24 godzinach 57%.

Działania farmakodynamiczne

Badania farmakodynamiczne u zdrowych ochotników wykazały, że działanie lewocetyryzyny w dawce odpowiadającej połowie dawki cetyryzyny było porównywalne do działania cetyryzyny na skórę i na błonę śluzową nosa.

Działanie farmakodynamiczne lewocetyryzyny badano w randomizowanych, kontrolowanych badaniach:

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 lewocetyryzyną znacząco zmniejszało powstawanie bąbli pokrzywkowych i rumienia, a hamowanie to było największe w ciągu pierwszych 12 godzin i utrzymywało się przez 24 godziny ($p < 0,001$) w porównaniu z placebo i desloratadyną.

W kontrolowanych placebo próbach prowokacyjnych z alergenem początek działania lewocetyryzyny w dawce 5 mg łagodzącego objawy wywołane przez pyłek obserwowano po upływie 1 godziny po podaniu leku.

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

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania lewocetyryzyny wykazano w kilku kontrolowanych placebo badaniach klinicznych z podwójnie ślepą próbą, przeprowadzonych u dorosłych pacjentów z sezonowym, całorocznym lub przewlekłym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa.

Wykazano, że lewocetyryzyna znacząco łagodzi objawy alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa, w tym objawy niedrożności nosa w niektórych badaniach.

W trwającym 6 miesięcy badaniu klinicznym z udziałem 551 pacjentów dorosłych (w tym 276 pacjentów leczonych lewocetyryzyną) z przewlekłym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa (objawy występujące przez 4 dni w tygodniu, przez co najmniej 4 kolejne tygodnie) i uczulonych na roztocza kurzu domowego i pyłek traw wykazano, że lewocetyryzyna w dawce 5 mg była klinicznie i znacząco statystycznie bardziej skuteczna niż placebo w łagodzeniu objawów alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa ocenianych w skali TSS (ang. total symptom score - punktowy wskaźnik nasilenia objawów klinicznych) przez cały czas trwania badania, bez zjawiska tachyfilaksji. Przez cały czas trwania badania lewocetyryzyna istotnie poprawiała jakość życia pacjentów.

W kontrolowanym placebo badaniu klinicznym z udziałem 166 pacjentów z przewlekłą idiopatyczną pokrzywką 85 pacjentów otrzymywało placebo, a 81 pacjentów lewocetyryzynę w dawce 5 mg raz na dobę przez 6 tygodni. Leczenie lewocetyryzyną powodowało znaczące zmniejszenie nasilenia pokrzywki w pierwszym tygodniu oraz w całym okresie leczenia w porównaniu z placebo. Lewocetyryzyna, w porównaniu z placebo, zapewniała również dłuższą poprawę związanej ze zdrowiem jakości życia pacjentów, ocenianą indeksem jakości życia w chorobach dermatologicznych (ang. Dermatology Life Quality Index).

Zastosowanym w badaniach modelem pokrzywki była przewlekła pokrzywka idiopatyczna. Ponieważ uwalnianie histaminy stanowi czynnik przyczynowy chorób przebiegających z pokrzywką, należy oczekiwać, że lewocetyryzyna będzie skutecznie łagodziła zarówno objawy pokrzywki idiopatycznej, jak i innych pokrzywek.

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

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność tabletek lewocetyryzyny u dzieci oceniano w dwóch kontrolowanych placebo badaniach klinicznych z udziałem pacjentów w wieku od 6 do 12 lat z, odpowiednio, sezonowym i całorocznym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa. W obu badaniach lewocetyryzyna znacząco łagodziła objawy i poprawiała związaną ze zdrowiem jakość życia pacjentów.

Bezpieczeństwo stosowania lewocetyryzyny u dzieci w wieku poniżej 6 lat ustalono w trakcie kilku krótko- lub długotrwałych badań:

- jedno badanie kliniczne, w którym 29 dzieci w wieku od 2 do 6 lat z alergicznym nieżytem nosa otrzymywało przez 4 tygodnie lewocetyryzynę w dawce 1,25 mg dwa razy na dobę;
- jedno badanie kliniczne, w którym 114 dzieci w wieku od 1 roku do 5 lat z alergicznym nieżytem nosa lub przewlekłą pokrzywką idiopatyczną otrzymywało przez 2 tygodnie lewocetyryzynę w dawce 1,25 mg dwa razy na dobę;
- jedno badanie kliniczne, w którym 45 dzieci w wieku od 6 do 11 miesięcy z alergicznym nieżytem nosa lub przewlekłą pokrzywką idiopatyczną otrzymywało przez 2 tygodnie lewocetyryzynę w dawce 1,25 mg dwa razy na dobę;
- jedno długotrwałe (18-miesięczne) badanie kliniczne u 255 leczonych lewocetyryzyną dzieci z atopią w wieku od 12 do 24 miesięcy w chwili rozpoczęcia badania.

Profil bezpieczeństwa był zbliżony do obserwowanego w trakcie krótkotrwałych badań u dzieci w wieku od 1 roku do 5 lat.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetyka lewocetyryzyny ma przebieg liniowy, jest niezależna od dawki i czasu oraz cechuje ją niewielka zmienność osobnicza. Profil farmakokinetyczny jest taki sam, niezależnie od tego, czy podany został pojedynczy enancjomer, czy cetyryzyna. Podczas wchłaniania i eliminacji nie następuje odwrócenie chiralności.

Wchłanianie

Lewocetyryzyna jest szybko i w znacznym stopniu wchłaniana po podaniu doustnym. U dorosłych maksymalne stężenia w osoczu uzyskuje po 0,9 godziny od podania, a stan stacjonarny po 2 dniach. Największe stężenia wynoszą na ogół 270 ng/ml i 308 ng/ml po doustnym podaniu 5 mg lewocetyryzyny raz na dobę, odpowiednio, jednorazowym i wielokrotnym. Stopień wchłaniania zależy od podanej dawki. Pokarm nie wpływa na stopień wchłaniania, ale zmniejsza wartość stężenia maksymalnego i opóźnia jego uzyskanie.

Dystrybucja

Nie są dostępne dane dotyczące dystrybucji lewocetyryzyny do tkanek ludzkich ani przenikania leku przez barierę krew-mózg. U szczurów i psów największe stężenia stwierdza się w wątrobie i nerkach, a najmniejsze w ośrodkowym układzie nerwowym.

U ludzi lewocetyryzyna wiąże się w 90% z białkami osocza. Dystrybucja lewocetyryzyny jest ograniczona, gdyż objętość dystrybucji wynosi 0,4 l/kg.

Metabolizm

U ludzi metabolizmowi ulega mniej niż 14% podanej dawki lewocetyryzyny, dlatego różnice wynikające z polimorfizmu genetycznego lub jednoczesnego przyjmowania inhibitorów enzymów uznaje się za nieistotne. Do szlaków metabolicznych należy utlenianie pierścienia aromatycznego, N- i O-dealkilacja oraz sprzęganie z tauryną. W dealkilacji uczestniczy głównie izoenzym CYP3A4, a w utlenieniu pierścienia aromatycznego wiele izoform CYP i (lub) niezidentyfikowane izoformy CYP. Lewocetyryzyna w stężeniach znacznie przewyższających 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 niewielki metabolizm i brak możliwości hamowania metabolizmu, mało prawdopodobne są interakcje lewocetyryzyny z innymi substancjami.

Wydalanie

Okres półtrwania w osoczu dorosłych wynosi $7,9 \pm 1,9$ godziny, a u dzieci jest krótszy. Średni pozorny całkowity klirens u dorosłych wynosi $0,63$ ml/min/kg. Lewocetyryzyna i jej metabolity wydalone są głównie w moczu (średnio $85,4\%$ podanej dawki). Z kałem wydalana jest zaledwie $12,9\%$ dawki. Lewocetyryzyna wydzielana jest zarówno w procesie filtracji kłębuszkowej, jak i czynnego wydzielania kanalikowego.

Zaburzenia czynności nerek

Pozorny klirens ustrojowy lewocetyryzyny koreluje z klirensiem kreatyniny. Z tego względu u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek zaleca się dostosowywanie odstępów między dawkami lewocetyryzyny na podstawie wartości klirensu kreatyniny. U pacjentów z bezmoczem w schyłkowej chorobie nerek całkowity klirens ogólnoustrojowy zmniejszony jest o około 80% w porównaniu ze zdrowymi osobami. Ilość lewocetyryzyny usuwanej podczas standardowej 4-godzinnej hemodializy jest mniejsza niż 10% .

Dzieci i młodzież

Dane z badania oceniającego farmakokinetykę, 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 są około dwukrotnie większe niż u zdrowych dorosłych osób. Średnie C_{max} w tej populacji pediatrycznej wyniosło 450 ng/ml i było osiągnięte średnio po 1,2 godziny, znormalizowany względem masy ciała klirens całkowity był o 30% większy, a okres półtrwania w fazie eliminacji o 24% krótszy niż u dorosłych. Nie przeprowadzono badań farmakokinetycznych u dzieci w wieku poniżej 6 lat. Przeprowadzono retrospektywną analizę danych farmakokinetycznych od 323 pacjentów (181 dzieci w wieku od 1 roku 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 przez 6 dni klirens całkowity u 9 pacjentów w podeszłym wieku (od 65 do 74 lat) 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, gdyż zarówno lewocetyryzyna, jak i cetyryzyna są wydalone głównie w moczu. Dlatego u osób w podeszłym wieku dawkę lewocetyryzyny należy dostosować do czynności nerek.

Płeć

Wyniki badania farmakokinetyki u 77 pacjentów (40 mężczyzn, 37 kobiet) oceniono pod kątem możliwości zależności od płci. Okres półtrwania był nieco 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 ($0,67 \pm 0,16$ ml/min/kg mc.) jest porównywalny z klirensiem u mężczyzn ($0,59 \pm 0,12$ ml/min/kg mc.). U mężczyzn i kobiet z prawidłową czynnością nerek stosuje się takie same dawki dobowe i takie same odstępy między dawkami.

Rasa

Nie zbadano wpływu rasy na działanie lewocetyryzyny. Ponieważ lewocetyryzyna jest wydalana głównie przez nerki i nie istnieją istotne, zależne od rasy różnice w klirensie kreatyniny, nie należy spodziewać się 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

Działanie na reakcje skórne wywołane przez histaminę nie wiąże się ze stężeniem leku w osoczu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, rakotwórczości, toksycznego wpływu na reprodukcję, nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna
Celuloza mikrokrystaliczna
Magnezu stearynian

Otoczka

Opadry White:
Hypromeloza
Tytanu dwutlenek (E171)
Makrogol 400

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii PVC/PVDC/Aluminium lub OPA/Aluminium/PVC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowań: 7, 10, 14, 15, 20, 21, 28, 30, 40, 50, 56, 60, 70, 90, 100, 112 lub 120 tabletek
Blistry podzielne na pojedyncze dawki: 30x1 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne 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

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl, Austria

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 19910

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22.03.2012 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 13.01.2014 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

21.12.2018 r.