

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Lirra Gem, 5 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 5 mg lewocetyryzyny dichlorowodoru.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każda tabletki zawiera 60,27 mg laktozy jednowodnej.

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.

Linia podziału na tabletki ułatwia tylko rozkruszenie w celu ułatwienia połknięcia, a nie podział na równe dawki.

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 pokrzywki u dorosłych i dzieci w wieku od 6 lat.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli i młodzież w wieku 12 lat i starsza:

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 i młodzież

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 leków zawierających lewocetyryzynę w postaci farmaceutycznej przeznaczonej dla dzieci.

Dzieci w wieku od 6 do 12 lat:

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

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek:

Odstępy między 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:

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

Dostosowanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek:

Grupa	Klirens kreatyniny (ml/min)	Dawka i częstość podawania
Prawidłowa czynność nerek	≥ 80	1 tabletką raz na dobę
Lekkie zaburzenia czynności nerek	50 – 79	1 tabletką raz na dobę
Umiarkowane zaburzenia czynności nerek	30 – 49	1 tabletką co 2 dni
Ciężkie zaburzenia czynności nerek	< 30	1 tabletką co 3 dni
Schyłkowa niewydolność nerek – pacjenci poddawani hemodializie	< 10	Podawanie produktu przeciwwskazane

U dzieci i młodzieży z zaburzeniami czynności nerek dawkę należy dostosować indywidualnie, po uwzględnieniu klirensu nerkowego i masy ciała pacjenta. Nie ma szczegółowych danych dotyczących stosowania u dzieci z zaburzeniami czynności nerek.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby:

Dostosowanie dawki u pacjentów wyłącznie z zaburzeniami czynności wątroby nie jest konieczne. 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 rzadziej niż 4 dni w tygodniu lub utrzymujące się krócej niż 4 tygodnie w ciągu roku) należy leczyć zgodnie z przebiegiem choroby; 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 4 dni w tygodniu lub utrzymujące się dłużej niż 4 tygodnie w roku) można zalecić pacjentowi kontynuowanie leczenia w okresie narażenia na alergeny.

Doświadczenie kliniczne dotyczące stosowania lewocetyryzyny w dawce 5 mg w postaci tabletek powlekanych 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 1 roku.

Sposób podawania

Tabletkę powlekaną należy przyjmować doustnie, połykając w całości, popijając płynem. Tabletkę można przyjmować z posiłkiem lub pomiędzy posiłkami. Zaleca się przyjmowanie dawki raz na dobę.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną, cetyryzynę, hydroksyzynę, jakiegokolwiek inne pochodne piperazyny lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek z klirensiem kreatyniny mniejszym niż 10 ml/min.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się podawania lewocetyryzyny niemowlętom i małym dzieciom w wieku poniżej 2 lat.

Nie zaleca się podawania lewocetyryzyny w postaci tabletek powlekanych dzieciom w wieku poniżej 6 lat, ponieważ nie jest możliwe odpowiednie dostosowanie dawki w przypadku tej postaci produktu leczniczego. Zaleca się stosowanie produktu leczniczego zawierającego lewocetyryzynę w postaci farmaceutycznej przeznaczonej dla dzieci.

Należy zachować ostrożność podczas przyjmowania produktu leczniczego 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.

Laktoza

Produkt leczniczy Lirra Gem zawiera laktozę jednowodną. Produktu nie należy stosować u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp 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 cetyryzyny (racematu) nie wykazały istotnych klinicznie niepożądanych interakcji (z antypiryną, pseudoefedryną, cymetydyną, ketokonazolem, erytromycyną, azytromycyną, glipizydem i diazepamem). W badaniu, w którym cetyryzynę podawano w dawkach wielokrotnych z teofiliną (400 mg raz na dobę, zaobserwowano niewielkie zmniejszenie klirensu cetyryzyny (16%); natomiast jednoczesne podawanie cetyryzyny nie wpływało na ekspozycję na teofilinę.

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%).

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

U podatnych pacjentów podawanie cetyryzyny lub lewocetyryzyny jednocześnie z alkoholem lub innymi substancjami hamującymi czynność OUN 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 (racematu) 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 (racematu) przenika do mleka u ludzi. Dlatego też jest prawdopodobne, że lewocetyryzyna przenika do mleka u ludzi. 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 zalecanej dawce osłabiała koncentrację uwagi, zdolność reagowania lub zdolność prowadzenia pojazdów. Jednak niektórzy pacjenci mogą odczuwać senność, zmęczenie i osłabienie podczas leczenia lewocetyryzyną. Dlatego pacjenci, którzy zamierzają 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 klinicznych z udziałem kobiet i mężczyzn w wieku od 12 do 71 lat wystąpiło co najmniej jedno działanie niepożądane u 15,1% pacjentów w grupie otrzymującej lewocetyryzynę w dawce 5 mg, w porównaniu z 11,3% pacjentów z grupy otrzymującej placebo. 91,6% tych działań niepożądanych miało nasilenie łagodne lub umiarkowane.

W badaniach klinicznych odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania z powodu działań niepożądanych, wynosił 1% (9/935) w grupie otrzymującej lewocetyryzynę w dawce 5 mg i 1,8% (14/771) w grupie otrzymującej placebo.

W badaniach klinicznych z zastosowaniem lewocetyryzyny uczestniczyło 935 osób, którym podawano produkt leczniczy w zalecanej dawce 5 mg na dobę. Zaobserwowano następujące działania niepożądane występujące z częstością 1% lub większą (często: $\geq 1/100$, $< 1/10$) po zastosowaniu lewocetyryzyny w dawce 5 mg lub placebo:

Działania niepożądane	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%)

Obserwowano także działania niepożądane występujące niezbyt często (niezbyt często $\geq 1/1000$, $< 1/100$), takie jak osłabienie lub bóle brzucha.

Przypadki działania sedatywnego, takie jak: senność, zmęczenie i osłabienie, występowały częściej po podaniu lewocetyryzyny w dawce 5 mg (8,1%) niż po podaniu 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 i 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 oraz działanie niepożądane	Placebo (n=83)	Lewocetyryzyna (n=159)
Zaburzenia żołądka i jelit		
Biegunka	0	3 (1,9%)

Wymioty	1 (1,2%)	1 (0,6%)
Zaparcia	0	2 (1,3%)
Zaburzenia układu nerwowego		
Senność	2 (2,4%)	3 (1,9%)
Zaburzenia psychiczne		
Zaburzenia snu	0	2 (1,3%)

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

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

Po wprowadzeniu lewocetyryzyny do obrotu

Działania niepożądane obserwowane po wprowadzeniu do obrotu i po doświadczeniach klinicznych przedstawiono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz z częstością ich występowania: Częstość występowania określono w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Klasyfikacja układów i narządów	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)	Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$)	Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zaburzenia układu immunologicznego				nadwrażliwość, w tym anafilaksja
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania				zwiększony apetyt
Zaburzenia psychiczne	ból głowy ^{1,2} , zaburzenia snu ¹ , senność ^{1,2}			agresja, pobudzenie, bezsenna, myśli samobójcze, omamy, depresja
Zaburzenia układu nerwowego				drgawki, parestezje, zawroty głowy, omdlenie, drżenie, zaburzenia smaku
Zaburzenia oka				zaburzenia widzenia, niewyraźne widzenie
Zaburzenia ucha i błędnika				zawroty głowy
Zaburzenia serca				kołatanie serca, tachykardia

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia				duszność
Zaburzenia żołądka i jelit	suchość w jamie ustnej ¹	zaparcia ¹ , ból brzucha ²		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				bóle mięśni, bóle stawów
Zaburzenia nerek i dróg moczowych				trudności w oddawaniu moczu, zatrzymanie moczu
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	zmęczenie ¹			obrzęk
Badania diagnostyczne				zwiększenie masy ciała, nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby

¹ częstość z doświadczeń klinicznych

² częstość z doświadczeń klinicznych u dzieci w wieku od 6 do 12 lat

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

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 produktu, 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.

Mechanizm działania

Lewocetyryzyna, (R)-enancjomer cetyryzyny, jest silnym i wybiórczym antagonistą obwodowych receptorów H_1 .

Badania dotyczące wiązania z receptorami wykazały, że lewocetyryzyna ma duże powinowactwo do receptorów H_1 u ludzi ($K_i = 3,2$ nmol/l). Powinowactwo lewocetyryzyny do tych receptorów jest dwukrotnie większe niż cetyryzyny ($K_i = 6,3$ nmol/l). Okres półtrwania procesu odłączania lewocetyryzyny od receptorów H_1 wynosi 115 ± 38 min. Po 4 godzinach od jednorazowego podania lewocetyryzyny stwierdzono wysycenie receptorów 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 na błonę śluzową nosa.

Właściwości farmakodynamiczne lewocetyryzyny oceniano w randomizowanych badaniach z grupą kontrolną:

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, 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 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 eozynofili przez komórki skóry i płuc. W eksperymentalnym badaniu farmakodynamicznym *in vivo* (technika okienek skórnych) przeprowadzonym u 14 dorosłych pacjentów, wykazano 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 eozynofilów.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

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 lub całorocznym lub przewlekłym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa. W niektórych badaniach wykazano, że lewocetyryzyna znacząco łagodziła objawy alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa, w tym uczucie zatkanego 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 objawów alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa ocenianych w skali TSS (punktowy wskaźnik nasilenia objawów klinicznych, ang. *total symptom score* - TSS) przez cały czas trwania badania; nie występowało zjawisko tachyfilaksji. Przez cały czas trwania badania lewocetyryzyna istotnie poprawiała jakość życia pacjentów.

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 w porównaniu z placebo powodowało istotne zmniejszenie nasilenia świądu w pierwszym tygodniu oraz w całym okresie leczenia. Stosowanie lewocetyryzyny, w porównaniu z placebo, powodowała także większą poprawę zależnej od stanu zdrowia jakości życia, ocenianej na podstawie wskaźnika jakości życia w chorobach dermatologicznych (ang. *Dermatology Life Quality Index*).

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 także w łagodzeniu objawów innych, niż przewlekła idiopatyczna pokrzywka, rodzajów pokrzywek.

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne:

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

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

Dzieci i młodzież

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.

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

- badanie kliniczne, w którym 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 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 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 włączenia do badania.

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

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 godziny po podaniu. Stan stacjonarny jest osiągany 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 tkankowej dystrybucji u ludzi i przenikania lewocetyryzyny przez barierę krew-mózg. U szczurów i psów największe stężenia leku stwierdzono w wątrobie i nerkach, najmniejsze w kompartmentcie ośrodkowego układu nerwowego.

U ludzi 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 sprzęganie 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. Okres półtrwania u małych dzieci jest krótszy. Średni pozorny całkowity klirens wynosi 0,63 ml/min/kg. Lewocetyryzyna i jej metabolity wydalone są głównie z moczem, średnio 85,4% dawki. Z kałem wydalone jest tylko 12,9% dawki. Lewocetyryzyna wydalana jest zarówno w wyniku przesączania kłębuszkowego, jak i aktywnego wydzielania kanalikowego.

Specjalne grupy pacjentów

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 bezmoczem 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%.

Dzieci i młodzież

Dane z badania farmakokinetycznego przeprowadzonego u dzieci, w którym 14 dzieciom w wieku od 6 do 11 lat o masie ciała od 20 do 40 kg podano doustnie lewocetyryzynę w pojedynczej dawce 5 mg wykazały, że wartości C_{max} i AUC są około 2 razy większe niż te uzyskane u zdrowych dorosłych osób w badaniu krzyżowym. Średnie stężenie C_{max} wynosiło 450 ng/ml średnio po 1,2 godziny, całkowity klirens, po uwzględnieniu masy ciała, był o 30% większy, a okres półtrwania w fazie eliminacji był o 24% mniejszy u dzieci niż u dorosłych. Nie przeprowadzono specjalnych badań farmakokinetycznych z udziałem dzieci w wieku poniżej 6 lat. Analizę retrospektywną populacyjnych badań farmakokinetycznych przeprowadzono u 324 osób (181 dzieci w wieku od 1 do 5 lat, 18 dzieci w wieku od 6 do 11 lat oraz 124 dorosłych w wieku od 18 do 55 lat), którym podawano lewocetyryzynę w dawkach pojedynczych lub wielokrotnych w zakresie od 1,25 mg do 30 mg. Dane zebrane w tej analizie wykazały, że po podaniu lewocetyryzyny dzieciom w wieku od 6 miesięcy do 5

lat spodziewane jest uzyskanie stężenia lewocetyryzyny w osoczu podobnego jak u dorosłych po podaniu lewocetyryzyny w dawce 5 mg na dobę.

Pacjenci w podeszłym wieku

Dostępne dane farmakokinetyczne dotyczące pacjentów w podeszłym wieku są ograniczone. Po doustnym podaniu raz na dobę wielokrotnych dawek 30 mg lewocetyryzyny przez 6 dni 9 pacjentom w podeszłym wieku (w wieku od 65 do 74 lat), całkowity klirens był o 33% mniejszy w porównaniu do występującego u młodszych dorosłych. Rozmieszczenie racematu cetyryzyny było raczej zależne od czynności nerek niż od wieku. Wniosek ten można również odnieść do lewocetyryzyny, ponieważ zarówno lewocetyryzyna, jak i cetyryzyna są wydalane głównie w moczu. Jednak u pacjentów w podeszłym wieku dawkę lewocetyryzyny należy dostosować w zależności od czynności nerek.

Płeć

Potencjalny wpływ płci na właściwości farmakokinetyczne oceniono u 77 pacjentów (40 mężczyzn, 37 kobiet). Okres półtrwania był nieznacznie krótszy u kobiet ($7,08 \pm 1,72$ godziny) niż u mężczyzn ($8,62 \pm 1,84$ godziny); jednak po podaniu doustnym i po uwzględnieniu masy ciała klirens okazał się podobny u kobiet ($0,67 \pm 0,16$ ml/min/kg) i u mężczyzn ($0,59 \pm 0,12$ ml/min/kg). U mężczyzn i kobiet z prawidłową czynnością nerek można stosować takie same dawki dobowe oraz odstępy pomiędzy dawkami.

Rasa

Nie badano wpływu rasy na działanie lewocetyryzyny. Ze względu na to, że lewocetyryzyna jest wydalana głównie z moczem, a nie wykazano różnic w klirensie kreatyniny u różnych ras, to można przypuszczać, że również charakterystyka farmakokinetyczna lewocetyryzyny jest podobna. Nie obserwowano związanej z rasą różnicy w kinetyce racematu cetyryzyny.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie badano farmakokinetyki lewocetyryzyny u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. U pacjentów z przewlekłymi chorobami wątroby (z komórkową, cholestatyczną i żółciową marskością wątroby), którym podano pojedynczą dawkę 10 mg lub 20 mg związku racemicznego cetyryzyny okres półtrwania zwiększył się o 50% i jednocześnie klirens zmniejszył się o 40% w porównaniu do wartości tych parametrów u zdrowych osób.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

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 (E 464)
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 przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

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

Wielkości opakowań:

7 lub 10 tabletek powlekanych.

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

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.
Hvězdova 1716/2b
140 78 Praga 4
Republika Czeska

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 20648

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 18.10.2012

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

13.05.2016