

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Lecetax, 5 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 5 mg lewocetyryzyny dichlorowodoru.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każda tabletki powlekana zawiera 65,95 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana.

Białe tabletki powlekane z rowkiem dzielącym, okrągłe, standardowo obustronnie wypukłe z wytłoczonym napisem „161” po jednej stronie i „H” po drugiej stronie.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

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

Lecetax jest wskazany do stosowania u dorosłych i dzieci w wieku 6 lat i powyżej.

#### 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 podeszłym wieku*

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

*Zaburzenia czynności nerek*

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

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

Dostosowanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek:

Grupa	Klirens kreatyniny (ml/min)	Dawkowanie i częstość podawania
Prawidłowa czynność nerek	$\geq 80$	1 tabletką raz na dobę
Łagodne 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 dializie	$< 10$	Lek przeciwwskazany

U dzieci i młodzieży z zaburzeniami czynności nerek, dawka musi być ustalana indywidualnie, na podstawie wartości klirensu nerkowego i masy ciała. Brak szczegółowych danych dotyczących stosowania leku u dzieci z zaburzeniami czynności nerek.

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

Nie ma konieczności zmiany dawki u pacjentów wyłącznie z zaburzeniami czynności wątroby.

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby i nerek zaleca się modyfikację dawki (patrz punkt powyżej „Zaburzenia czynności nerek”).

#### *Dzieci i młodzież*

Dzieci w wieku od 6 do 12 lat:

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

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

#### 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

Sezonowe 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 w zależności od przebiegu choroby; leczenie można przerwać zaraz po ustąpieniu objawów i podjąć ponownie, kiedy objawy powrócą. W przypadku przewlekłego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa (objawy występujące częściej niż 4 dni w tygodniu lub utrzymujące się dłużej niż 4 tygodnie w ciągu roku) można zalecić kontynuowanie leczenia w okresie ekspozycji na alergeny.

Doświadczenie kliniczne dotyczące stosowania lewocetyryzyny obejmuje co najmniej sześciomiesięczny okres leczenia. Doświadczenie kliniczne z zastosowaniem cetyryzyny (racemat) w leczeniu przewlekłej pokrzywki i przewlekłego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa obejmuje okres do 1 roku.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną, cetyryzynę, hydroksyzynę lub jakiegokolwiek 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**

Zaleca się ostrożność podczas przyjmowania produktu leczniczego jednocześnie z alkoholem (patrz punkt 4.5).

Należy zachować ostrożność u pacjentów z czynnikami predysponującymi do zatrzymywania moczu (np. uszkodzenie rdzenia kręgowego, przerost gruczołu krokowego), ponieważ lewocetyryzyna może zwiększyć ryzyko zatrzymania moczu.

Należy zachować ostrożność u pacjentów z padaczką i u pacjentów z ryzykiem wystąpienia drgawek, ponieważ lewocetyryzyna może powodować nasilenie napadów padaczkowych.

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

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

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 ponowne rozpoczęcie leczenia. Objawy powinny ustąpić po wznowieniu leczenia.

##### Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania lewocetyryzyny w postaci tabletek powlekanych u dzieci w wieku poniżej 6 lat, ponieważ ta postać nie pozwala na właściwe dostosowanie dawki. Zaleca się stosowanie produktów zawierających lewocetyryzynę w postaci farmaceutycznej przeznaczonej dla dzieci.

#### **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 racematem cetyryzyny nie wykazały istotnych klinicznie niepożądanych interakcji (z antypiryną, azytromycyną, cymetydyną, diazepamem, erytromycyną, glipizydem, ketokonazolem i pseudoefedryną). W badaniu po podaniu wielokrotnym teofiliny (400 mg raz na dobę) obserwowano niewielkie zmniejszenie klirensu cetyryzyny (o 16%); podczas gdy jednoczesne podawanie cetyryzyny nie wpływało na klirens teofiliny.

W badaniu po podaniu wielokrotnym rytonawiru (600 mg dwa razy na dobę) i cetyryzyny (10 mg na dobę), stopień narażenia na działanie cetyryzyny był zwiększony o około 40%, podczas gdy ekspozycja na rytonawir została nieco zmieniona (- 11%), pod wpływem jednoczesnego podawania cetyryzyny.

Stopień wchłaniania lewocetyryzyny nie zmniejsza się pod wpływem pokarmu, natomiast zmniejsza się szybkość wchłaniania lewocetyryzyny.

U pacjentów wrażliwych jednoczesne podawanie cetyryzyny lub lewocetyryzyny z alkoholem lub innymi środkami 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, racemat lewocetyryzyny, 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 lewocetyryzyny, 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**

Porównawcze badania kliniczne nie wykazały, aby lewocetyryzyna w zalecanych dawkach osłabiała koncentrację, zdolność reagowania lub zdolność prowadzenia pojazdów. Niemniej jednak u niektórych pacjentów może wystąpić senność, zmęczenie i osłabienie podczas leczenia lewocetyryzyną. Dlatego też pacjenci, którzy zamierzają prowadzić pojazdy, wykonują potencjalnie niebezpieczne czynności lub obsługują 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, u 15,1% pacjentów w grupie otrzymującej lewocetyryzynę w dawce 5 mg, wystąpiło co najmniej jedno działanie niepożądane 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 zostali wycofani z badania z powodu działań niepożądanych wynosił 1% (9 z 935) w grupie otrzymującej lewocetyryzynę w dawce 5 mg i 1,8% (14 z 771) w grupie otrzymującej placebo.

W badaniach klinicznych z zastosowaniem lewocetyryzyny uczestniczyło 935 osób, którym podawano produkt leczniczy zawierający lewocetyryzynę w zalecanej dawce 5 mg na dobę. W tej grupie następujące działania niepożądane występowały 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 - WHOART)</b>	<b>Placebo (n=771)</b>	<b>Lewocetyryzyna 5 mg (n=935)</b>
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 też inne, niezbyt często występujące działania niepożądane (niezbyt często  $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ), takie jak: osłabienie i ból brzucha.

Przypadki niepożądanego 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 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, występujące po zastosowaniu lewocetyryzyny lub placebo z częstością 1% lub większą.

<b>Klasyfikacja układów i narządów z uwzględnieniem terminów zalecanych przez MedDRA</b>	<b>Placebo (n=83)</b>	<b>Lewocetyryzyna (n=159)</b>
<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.

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

### Okres po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu

Działania niepożądane z doświadczeń po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu uszeregowano zgodnie z Klasyfikacją Układów i Narządów oraz według częstości występowania.

Częstość została zdefiniowana 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 ( $< 1/10\ 000$ ); 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: nasilony apetyt.
- Zaburzenia psychiczne  
Częstość nieznana: agresja, pobudzenie, halucynacje, depresja, bezsenność, myśli samobójcze, koszmary senne.
- Zaburzenia układu nerwowego  
Częstość nieznana: drgawki, parestezje, zawroty głowy, omdlenie, drżenia, zaburzenia smaku.
- Zaburzenia ucha i błędnika  
Częstość nieznana: zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego.

- Zaburzenia oka  
Częstość nieznana: zaburzenia widzenia, niewyraźne widzenie, rotacyjne ruchy gałek ocznych.
- 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 nerek i dróg moczowych  
Częstość nieznana: trudności w oddawaniu moczu, zatrzymanie moczu.
- Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej  
Częstość nieznana: obrzęk naczyńioruchowy, trwałe wykwity polekowe, świąd, wysypka, pokrzywka.
- Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej  
Częstość nieznana: ból mięśni, ból stawów.
- Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania  
Częstość nieznana: obrzęk.
- Badania diagnostyczne  
Częstość nieznana: zwiększenie masy ciała, nieprawidłowe wyniki badań 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, fax: + 48 22 49-21-309,

strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

## **4.9 Przedawkowanie**

### Objawy przedawkowania

Objawy przedawkowania mogą obejmować senność u osób dorosłych. U dzieci mogą początkowo wystąpić: pobudzenie i niepokój, a następnie senność.

### Postępowanie po przedawkowaniu

Nie jest znana specyficzna odtrutka dla lewocetyryzyny.

W przypadku przedawkowania zalecane jest leczenie objawowe lub podtrzymujące. Jeśli upłynęło niewiele czasu od przyjęcia produktu leczniczego, 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: R06A E09.

#### Mechanizm działania

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

Badania wiązania z receptorami wykazały, że lewocetyryzyna ma duże powinowactwo do ludzkich receptorów H<sub>1</sub> (K<sub>i</sub> = 3,2 nmol/l). Lewocetyryzyna ma powinowactwo dwukrotnie większe niż cetyryzyna (K<sub>i</sub> = 6,3 nmol/l). Okres półtrwania dysocjacji wiązania lewocetyryzyny z receptorami H<sub>1</sub> wynosi 115 ± 38 min. Po 4 godzinach od jednorazowego podania stwierdzono zablokowanie receptorów przez lewocetyryzynę w 90%, a po 24 godzinach w 57%.

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.

#### Działanie farmakodynamiczne

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

W badaniu, w którym porównywano wpływ lewocetyryzyny w dawce 5 mg, desloratadyny w dawce 5 mg i placebo na pohistaminowy bąbel i rumień, leczenie lewocetyryzyną powodowało istotne hamowanie bąbla i rumienia; było ono najsilniejsze w ciągu pierwszych 12 godzin i utrzymywało się przez 24 godziny, (p<0,001) w porównaniu z placebo i desloratadyną.

Początek działania lewocetyryzyny w dawce 5 mg w zakresie kontroli objawów wywołanych ekspozycją na pyłki obserwowano po 1 godzinie od podania leku w kontrolowanych placebo badaniach w modelu komory do prowokacji alergicznej.

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

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania lewocetyryzyny wykazano w kilku badaniach klinicznych przeprowadzonych z grupą kontrolną placebo, metodą podwójnie ślepej próby, z udziałem 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 w istotnym stopniu łagodzi objawy alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa, w tym uczucie zatkania nosa.

W trwającym 6 miesięcy badaniu klinicznym z udziałem 551 dorosłych pacjentów (w tym 276 leczonych lewocetyryzyną) 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 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 przez cały czas trwania badania; nie występowało zjawisko tachyfilaksji. Przez cały czas trwania badania lewocetyryzyna znacząco poprawiała jakość życia pacjentów.

W badaniu klinicznym kontrolowanym 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

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania lewocetyryzyny w postaci tabletek u dzieci badano w dwóch kontrolowanych placebo badaniach klinicznych, w których uczestniczyli pacjenci w wieku 6 do 12 lat odpowiednio z sezonowym i całorocznym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa. W obu badaniach, lewocetyryzyna znacząco łagodziła objawy i poprawiała jakość życia pacjentów zależną od ich stanu zdrowia.

U dzieci w wieku poniżej 6 lat bezpieczeństwo kliniczne ustalono w kilku krótko- i długoterminowych badaniach terapeutycznych:

- jedno badanie kliniczne, w którym 29 dzieci w wieku od 2 do 6 lat z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa było leczonych lewocetyryzyną w dawce 1,25 mg dwa razy na dobę przez 4 tygodnie
- jedno badanie kliniczne, w którym 114 dzieci w wieku od 1 do 5 lat z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa lub przewlekłą pokrzywką idiopatyczną było leczonych lewocetyryzyną w dawce 1,25 mg dwa razy na dobę przez 2 tygodnie
- jedno badanie kliniczne, w którym 45 dzieci w wieku od 6 do 11 miesiąca życia z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa lub przewlekłą pokrzywką idiopatyczną było leczonych lewocetyryzyną w dawce 1,25 mg raz na dobę przez 2 tygodnie
- jedno długoterminowe (trwające 18 miesięcy) badanie kliniczne z udziałem 255 dzieci w wieku od 12 do 24 miesięcy w momencie włączenia do badania z atopią leczonych lewocetyryzyną.

Profil bezpieczeństwa był podobny do obserwowanego w krótkoterminowych badaniach przeprowadzonych u dzieci w wieku od 1 do 5 roku życia.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

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

### Wchłanianie

Lewocetyryzyna, po podaniu doustnym wchłania się szybko i w znacznym stopniu. U pacjentów dorosłych maksymalne stężenie w osoczu występuje po 0,9 h od podania. Stan stacjonarny jest osiągnięty po dwóch dniach. Stężenie maksymalne wynosi zwykle 270 ng/ml i 308 ng/ml, odpowiednio



po jednorazowym i wielokrotnym podaniu dawki 5 mg. Stopień wchłaniania nie jest zależny od dawki ani od przyjmowania pokarmu, ale maksymalne stężenie jest zmniejszone i występuje później.

### Dystrybucja

Brak danych dotyczących dystrybucji tkankowej u ludzi i przenikania lewocetyryzyny przez barierę krew-mózg. U szczurów i psów największe stężenia leku stwierdzono w nerkach i wątrobie, 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 enzymatycznych 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 cytochromu CYP 3A4, podczas gdy 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 ma wpływu na aktywność izoenzymów CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 i 3A4.

Interakcje lewocetyryzyny z innymi substancjami są mało prawdopodobne ze względu na to, iż metabolizowana jest w niewielkim stopniu i nie hamuje przemian metabolicznych.

### Eliminacja

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

### Specjalne grupy pacjentów

#### *Zaburzenia czynności nerek*

Pozorny klirens lewocetyryzyny z organizmu zależy od klirensu kreatyniny. Dlatego u pacjentów z umiarkowanym i ciężkim zaburzeniem czynności nerek zaleca się dostosowanie przerw pomiędzy dawkami lewocetyryzyny w zależności od klirensu kreatyniny. U osób ze schyłkową niewydolnością nerek z bezmoczem, całkowity klirens leku z organizmu jest zmniejszony o około 80% w porównaniu z osobami zdrowymi. Ilość lewocetyryzyny usunięta w czasie standardowego czterogodzinnego zabiegu hemodializy wynosiła <10%.

#### *Dzieci i młodzież*

Dane z badań farmakokinetycznych u dzieci po doustnym podaniu pojedynczej dawki 5 mg lewocetyryzyny u 14 dzieci w wieku od 6 do 11 lat, o masie ciała w zakresie od 20 do 40 kg pokazują, że wartości  $C_{max}$  i AUC są około 2-krotnie większe niż notowane u zdrowych dorosłych w badaniu porównawczym. Średnia wartość  $C_{max}$  wynosiła 450 ng/ml i występowała w średnim czasie 1,2 godziny; przy znormalizowanej masie ciała całkowity klirens był o 30% większy, a okres półtrwania o 24% krótszy w tej populacji dzieci w porównaniu do pacjentów dorosłych. Dedykowane badania farmakokinetyczne nie były prowadzone u dzieci w wieku poniżej 6 lat. Dokonano retrospektywnej analizy właściwości farmakokinetycznych u 323 osób (181 dzieci w wieku od 1 do 5 lat, 18 dzieci w wieku od 6 do 11 lat oraz 124 pacjentów dorosłych w wieku od 18 do 55 lat), którzy otrzymywali pojedyncze lub wielokrotne dawki lewocetyryzyny w zakresie od 1,25 mg do 30 mg. Dane uzyskane z tej analizy wskazują, że podawanie 1,25 mg raz na dobę dzieciom w wieku od 6 miesięcy do 5 lat skutkuje podobnym stężeniem leku w osoczu do tych uzyskiwanych u dorosłych otrzymujących dawkę 5 mg raz na dobę.

#### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Dostępne są ograniczone dane farmakokinetyczne dotyczące pacjentów w podeszłym wieku. Po powtarzanym doustnym podawaniu 30 mg lewocetyryzyny przez 6 dni u 9 osób w podeszłym wieku (65-74 lat) całkowity klirens był około 33% niższy w porównaniu do młodszych dorosłych.

Wykazano, że dyspozycja racemicznej cetyryzyny jest zależna od czynności nerek, a nie od wieku. To stwierdzenie odnosiłoby się również do lewocetyryzyny, ponieważ zarówno lewocetyryzyna jak i cetyryzyna są wydalane głównie z moczem. Dlatego u starszych pacjentów dawkę lewocetyryzyny należy regulować zgodnie z parametrami czynności nerek.

#### *Płeć*

Wyniki farmakokinetyki u 77 pacjentów (40 mężczyzn, 37 kobiet) oceniano pod względem wpływu płci. Okres półtrwania był nieco krótszy u kobiet ( $7,08 \pm 1,72$  h) niż u mężczyzn ( $8,62 \pm 1,84$  h); jednak u kobiet klirens doustny dostosowany do masy ciała ( $0,67 \pm 0,16$  ml/min/kg) wydaje się być porównywalny ze stwierdzanym u mężczyzn ( $0,59 \pm 0,12$  ml/min/kg). U kobiet i mężczyzn z prawidłową czynnością nerek zastosowanie mają te same dawki dobowe oraz takie same przerwy pomiędzy dawkami.

#### *Rasa*

Nie badano wpływu rasy na lewocetyryzynę. Ponieważ lewocetyryzyna jest wydalana głównie z moczem i nie istnieją żadne istotne różnice rasowe w klirensie kreatyniny, nie są spodziewane różnice pomiędzy rasami w odniesieniu do charakterystycznych cech farmakokinetyki lewocetyryzyny. Nie obserwowano różnic zależnych od rasy w kinetyce racemicznej cetyryzyny.

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

Farmakokinetyka lewocetyryzyny u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby nie została zbadana. U pacjentów z przewlekłymi chorobami wątroby (wątrobowokomórkowa, cholestatyczna i żółciowa marskość wątroby), którym podawano 10 lub 20 mg racemicznego związku cetyryzyny w pojedynczej dawce, wystąpiło 50% zwiększenie okresu półtrwania oraz 40% zmniejszenie klirensu w porównaniu do pacjentów zdrowych.

#### 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 wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego i toksycznego wpływu na reprodukcję, 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

Tytanu dwutlenek (E 171)  
Hypromeloza  
Makrogol 400  
Polisorbat 80

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata

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

Produkt leczniczy nie wymaga żadnych specjalnych warunków przechowywania.

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

Blistry Aluminium-OPA/Aluminium/PVC.

Wielkości opakowań:

Blistry zawierające 7 i 10 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**

Aristo Pharma Sp. z o.o.  
ul. Baletowa 30  
02-867 Warszawa

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

Pozwolenie numer: 20416

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20.07.2012

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 07.09.2018

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