

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Alergimed, 5 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 5 mg lewocetyryzyny dichlorowodoru.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

65,95 mg laktozy jednowodnej w tabletki powlekanej

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana.

Białe, z linią podziału, owalne tabletki powlekane obustronnie wypukłe z oznaczeniem „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) oraz pokrzywki.

Alergimed jest wskazany dla dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 6 lat i powyżej.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

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

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

*Pacjenci w podeszłym wieku:*

U pacjentów w podeszłym wieku z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek zaleca się modyfikację dawki (patrz poniżej: Zaburzenia czynności nerek).

*Zaburzenia czynności nerek:*

Odstępy pomiędzy kolejnymi dawkami muszą być ustalone indywidualnie w zależności od stopnia 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	≥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 dializie	<10	Lek przeciwwskazany

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

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

Nie ma konieczności zmiany dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby i nerek zaleca się modyfikację dawki (patrz powyżej: Zaburzenia czynności nerek).

#### *Dzieci*

Dzieci w wieku od 6 do 12 lat:

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

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

#### Sposób podawania

Tabletkę powlekaną pacjent powinien przyjmować doustnie, połykać w całości i popijać płynem. Można ją przyjąć z posiłkiem lub niezależnie od posiłku.

#### Czas trwania leczenia

Sezonowe 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 z przebiegiem i historią 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 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 1 roku.

### **4.3 Przeciwwskazania**

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

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

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

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

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

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

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

Świąd może wystąpić w przypadku zaprzestania przyjmowania lewocetyryzyny, nawet jeśli objawy te nie występowały przed rozpoczęciem leczenia. Objawy mogą ustępować samoistnie. W niektórych przypadkach objawy mogą być intensywne i mogą wymagać ponownego rozpoczęcia leczenia. Objawy powinny ustąpić po ponownym rozpoczęciu leczenia.

#### Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania lewocetyryzyny w postaci tabletek powlekanych u dzieci w wieku poniżej 6 lat, ponieważ nie jest możliwe odpowiednie dostosowanie dawki w przypadku tej postaci produktu. Zaleca się stosowanie produktów lewocetyryzyny w postaciach farmaceutycznych przeznaczonych dla dzieci.

Alergimed zawiera laktozę. Pacjenci z rzadko występującymi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego leku.

#### **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 (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 szybkość wchłaniania lewocetyryzyny.

U wrażliwych pacjentów jednoczesne podawanie cetyryzyny lub lewocetyryzyny 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 (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 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 uwagi, 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 do umiarkowanego.

W badaniach klinicznych odsetek pacjentów, którzy zostali wycofani z badania z powodu działań niepożądanych wynosił 1,0% (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 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>Określenie działania niepożądanego wg WHO (wg 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 także działania niepożądane występujące niezbyt często (niezbyt często:  $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), takie jak osłabienie lub bóle brzucha.

Przypadki sedatywnych działań niepożądanych, takich 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.

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 leku do obrotu

Działania niepożądane z doświadczeń po wprowadzeniu leku 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 ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10000$ ); 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: wzmożony apetyt
- Zaburzenia psychiczne:  
Częstość nieznana: agresja, pobudzenie, omamy, depresja, bezsenność, myśli samobójcze, koszmary senne
- Zaburzenia układu nerwowego:  
Częstość nieznana: drgawki, parestezja, zawroty głowy, omdlenie, drżenia, zaburzenia smaku
- Zaburzenia ucha i błędnika:  
Częstość nieznana: zawroty głowy pochodzenia błędnikowego
- Zaburzenia oka:  
Częstość nieznana: zaburzenia widzenia, niewyraźne widzenie, rotacja 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: bolesne lub utrudnione oddawanie moczu, zatrzymanie moczu
- Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:  
Częstość nieznana: obrzęk naczynioruchowy, trwałe wykwity poplekowe, 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

Po zaprzestaniu stosowania lewocetyryzyny zgłaszano wystąpienie świądu.

#### 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.: (22) 49 21 301, faks: (22) 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl  
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

### **4.9 Przedawkowanie**

#### Objawy

Objawy przedawkowania mogą obejmować senność u osób dorosłych. U dzieci początkowo mogą 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: R06AE09.

#### 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 podaniu jednorazowym lewocetyryzyna wykazuje zablokowanie receptorów w 90% po 4 godzinach, a w 57% po 24 godzinach.

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 bąbel i rumień indukowany histaminą, leczenie lewocetyryzyną powodowało istotne

zmniejszenie powstawania bąbla i zaczerwienienia; 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.

Początek działania lewocetyryzyny w dawce 5 mg w łagodzeniu objawów wywołanych ekspozycją na pyłki obserwowano po 1 godzinie od podania leku w kontrolowanych placebo badaniach w modelu z zastosowaniem komory do prowokacji alergenowej.

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

#### 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 nosa przez cały czas trwania badania; nie występowało zjawisko tachyfilaksji. Przez cały czas trwania badania lewocetyryzyna znacząco poprawiała jakość życia pacjentów.

W kontrolowanym placebo badaniu klinicznym, w którym uczestniczyło 166 pacjentów z przewlekłą pokrzywką idiopatyczną, 85 pacjentów otrzymywało placebo i 81 pacjentów otrzymywało lewocetyryzynę w dawce 5 mg raz na dobę przez okres ponad 6 tygodni. Leczenie lewocetyryzyną powodowało znaczące zmniejszenie nasilenia świądu w pierwszym tygodniu i przez cały okres leczenia w porównaniu do placebo. Lewocetyryzyna w porównaniu z placebo powodowała również większą poprawę związanej ze zdrowiem jakości życia, ocenianą za pomocą Wskaźnika Jakości Życia w Chorobach Dermatologicznych (ang. Dermatology Life Quality Index).

Przewlekła idiopatyczna pokrzywka służyła za model badań dotyczących 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.

W zapisach EKG nie stwierdzono istotnego 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 od 6 do 12 lat 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 (18 miesięcy) badanie kliniczne z udziałem 255 leczonych lewocetyryzyną dzieci z atopią w wieku od 12 do 24 miesięcy w momencie włączenia do badania.

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

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetyka lewocetyryzyny jest liniowa w zakresie dawki i niezależna od czasu oraz z małą zmiennością osobniczą. Profil farmakokinetyczny jest taki sam, gdy podaje się go, jako pojedynczy enancjomer lub jako cetyryzynę. Inwersja chiralna nie występuje podczas procesu wchłaniania i wydalania.

### Wchłanianie

Po podaniu doustnym lewocetyryzyna wchłania się szybko i w znacznym stopniu. U dorosłych, maksymalne stężenie w osoczu występuje po 0,9 godziny 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 pokarm zmniejsza wartość maksymalnego stężenia leku i opóźnia jego osiągnięcie.

### 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 sprzężanie 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 miała wpływu na aktywność izoenzymów CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 i 3A4.

Interakcje lewocetyryzyny z innymi substancjami są mało prawdopodobne ze względu na to, że 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. Średni pozorny całkowity klirens u dorosłych wynosi 0,63 ml/min/kg mc. Lewocetyryzyna i jej metabolity wydalone są głównie z moczem, średnio 85,4% dawki. Z kałem wydalone jest tylko 12,9% dawki. Lewocetyryzyna wydala się zarówno wyniku 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 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 średnio po 1,2 godziny; po uwzględnieniu masy ciała całkowity klirens był o 30% większy, a okres półtrwania w fazie eliminacji 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 po podaniu 1,25 mg raz na dobę dzieciom w wieku od 6 miesięcy do 5 lat oczekuje się stężeń leku w osoczu podobnych do tych uzyskiwanych u dorosłych otrzymujących dawkę 5 mg raz na dobę.

#### Osoby w podeszłym wieku

Dostępne są ograniczone dane farmakokinetyczne dotyczące pacjentów w podeszłym wieku. Po wielokrotnym doustnym podawaniu 30 mg lewocetyryzyny przez 6 dni u 9 osób w podeszłym wieku (65 do 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 pacjentów w podeszłym wieku dawkę lewocetyryzyny należy dostosować 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 ( $7,08 \pm 1,72$  godziny) niż u mężczyzn ( $8,62 \pm 1,84$  godziny); jednak u kobiet klirens po podaniu doustnym dawki dostosowanej 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 stosuje się takie same dawki dobowe oraz takie same przerwy między 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 we właściwościach farmakokinetycznych lewocetyryzyny. Nie obserwowano różnic zależnych od rasy w kinetyce racemicznej cetyryzyny.

#### Zaburzenia czynności wątroby

Farmakokinetyka lewocetyryzyny u osób 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 osób zdrowych.

#### Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

Działanie na reakcje skórne wywołane histaminą nie było związane ze stężeniami leku w osoczu.

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

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa, nie ujawniają 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:*

Opadry White (YS-1-7003) o składzie:  
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**

Brak specjalnych zaleceń dotyczących warunków przechowywania produktu.

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

Blistry Aluminium/OPA/Aluminium/PVC, w tekturowym pudełku.  
Opakowanie zawiera: 1, 2, 4, 5, 7, 10, 14, 15, 20, 21, 28, 30, 40, 50, 56, 60, 70, 80, 90, 98, 100, 112, 120 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

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

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

MEDREG s.r.o.

Krčmářovská 223/33  
Miškovice  
196 00 Praga 9  
Republika Czeska

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

22520

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2015-06-19

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

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