

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ZYX, 0,5 mg/ml, roztwór doustny

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jeden ml roztworu doustnego zawiera 0,5 mg lewocetyryzyny dichlorowodoru (*Levocetirizini dihydrochloridum*).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Jeden ml roztworu zawiera 0,15 mg etylu parahydroksybenzoesu (E 214), 1,08 mg metylu parahydroksybenzoesu (E 218), 500 mg sorbitolu ciekłego, niekryształującego (E 420), 100 mg glicerolu oraz 100 mg glikolu propylenowego.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór doustny

Klarowny, bezbarwny, słodki roztwór doustny o smaku ananasowym.

4. SZCZEGÓLNE 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 2 lat.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Instrukcja przygotowania do stosowania

Do opakowania dołączony jest kieliszek z podziałką do odmierzania dawki. Należy napełnić kieliszek do odmierzania dawki do kreski na podziałce odpowiadającej zalecanej dawce, a następnie wypić roztwór lub dodać do szklanki wody. Roztwór należy wypić bezpośrednio po jego rozcieńczeniu. Produkt może być przyjmowany z posiłkiem lub niezależnie od posiłku.

Dorośli i młodzież w wieku od 12 lat

Zalecana dawka dobową wynosi 5 mg (10 ml roztworu).

Osoby w podeszłym wieku

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

Dzieci w wieku od 6 do 12 lat

Zalecana dawka dobową wynosi 5 mg (10 ml roztworu).

Dzieci w wieku od 2 do 6 lat

Zalecana dawka dobową wynosi 2,5 mg podawana w dwóch dawkach po 1,25 mg (2,5 ml roztworu dwa razy na dobę).

Dostępne dane kliniczne dotyczące dzieci w wieku od 6 miesięcy do 12 lat (patrz punkt 4.8, 5.1 i 5.2) nie są wystarczające, aby uzasadnić zastosowanie lewocetyryzyny u niemowląt i dzieci w wieku poniżej 2 lat (patrz również punkt 4.4).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Odstępy czasu pomiędzy kolejnymi dawkami muszą być ustalone indywidualnie w zależności od stopnia wydolności nerek. Dawkowanie należy zmodyfikować zgodnie z poniższą tabelą. W celu skorzystania z tabeli dawkowania należy obliczyć klirens kreatyniny (Cl_{kr}) w ml/min. Klirens kreatyniny (ml/min) można obliczyć znając stężenie kreatyniny w surowicy krwi (mg/dl) i 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	5 mg (10 ml) raz na dobę
Łagodne zaburzenia czynności nerek	50 – 79	5 mg (10 ml) raz na dobę
Umiarkowane zaburzenia czynności nerek	30 – 49	5 mg (10 ml) co drugi dzień
Ciężkie zaburzenia czynności nerek	< 30	5 mg (10 ml) co trzeci dzień
Schyłkowa choroba nerek, pacjenci dializowani	< 10	Stosowanie przeciwwskazane

Dzieci i młodzież z zaburzeniami czynności nerek

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

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów wyłącznie z zaburzeniami czynności wątroby. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby oraz zaburzeniami czynności nerek zaleca się dostosowanie dawki (patrz powyżej „Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek”).

Czas trwania leczenia

Okresowe alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa (objawy <4 dni w tygodniu lub utrzymujące się krócej niż 4 tygodnie) 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 >4 dni w tygodniu i utrzymujące się dłużej niż 4 tygodnie) można zalecić pacjentowi kontynuowanie leczenia w okresie ekspozycji na alergeny. Doświadczenie kliniczne dotyczące stosowania lewocetyryzyny w dawce 5 mg w postaci tabletek powlekanych obejmuje 6-miesięczny okres leczenia. Doświadczenie kliniczne z zastosowaniem cetyryzyny (racematu) w leczeniu przewlekłej pokrzywki i przewlekłego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa obejmuje okres do 1. roku.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na lewocetyryzynę, 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

Dostępne dane kliniczne dotyczące dzieci w wieku od 6 miesięcy do 12 lat (patrz punkt 4.8, 5.1 i 5.2) nie są wystarczające, aby uzasadnić zastosowanie lewocetyryzyny u niemowląt i dzieci w wieku poniżej 2 lat.

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

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

Substancje pomocnicze

Lek Zyx zawiera metylu parahydroksybenzoesan (E218) i etylu parahydroksybenzoesan (E214)
Etylu parahydroksybenzoesan (E214) i metylu parahydroksybenzoesan (E218) mogą wywoływać reakcje alergiczne (możliwe reakcje typu późnego).

Lek Zyx zawiera sorbitol

Produkt leczniczy Zyx zawiera sorbitol (E420). Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją fruktozy nie powinni przyjmować tego produktu.

Sorbitol jest źródłem fruktozy. Jeżeli stwierdzono wcześniej u pacjenta (lub jego dziecka) nietolerancję niektórych cukrów lub stwierdzono wcześniej u pacjenta dziedziczną nietolerancję fruktozy, rzadką chorobę genetyczną, w której organizm pacjenta nie rozkłada fruktozy, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem leku lub podaniem go dziecku.

W przypadku gdy dawka sorbitolu przyjęta z produktem Zyx przekracza 140 mg/kg mc. na dobę, sorbitol może powodować dyskomfort ze strony układu pokarmowego i może mieć łagodne działanie przeczyszczające.

Lek zawiera glikol propylenowy

Lek zawiera 100 mg glikolu propylenowego w każdej mililitrze.

Przed podaniem leku dziecku w wieku poniżej 4 tygodni należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą, zwłaszcza gdy dziecko przyjmuje inne leki zawierające glikol propylenowy lub alkohol.

W przypadku gdy dawka glikolu propylenowego przyjęta z produktem Zyx przekracza 50 mg/kg mc. na dobę, przed podaniem leku dziecku w wieku poniżej 5 lat należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą, zwłaszcza gdy dziecko przyjmuje inne leki zawierające glikol propylenowy lub alkohol.

Kobiety w ciąży lub karmiące piersią nie powinny przyjmować tego leku bez zalecenia lekarza.

Lekarz może zdecydować o przeprowadzeniu dodatkowych badań u takich pacjentek.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek nie powinni przyjmować tego leku bez zalecenia lekarza. Lekarz może zdecydować o przeprowadzeniu dodatkowych badań u takich pacjentów.

Lek Zyx zawiera sól

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w 10 ml roztowu, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

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 zastosowaniem cetyryzyny (racematu) nie wykazały istotnych klinicznie niepożądanych interakcji (z antypiryną, pseudoefedryną, cymetydyną, ketokonazolem, erytromycyną, azytromycyną, glipizydem i diazepamem). W badaniu po podaniu wielokrotnym z teofiliną (400 mg

raz na dobę) zaobserwowano niewielkie zmniejszenie klirensu cetyryzyny (16%); natomiast jednoczesne podawanie cetyryzyny nie wpływało na dostępność 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 podczas jednoczesnego podawania cetyryzyny zmieniła się nieznacznie (-11%).

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

U wrażliwych pacjentów jednoczesne podawanie cetyryzyny lub lewocetyryzyny z alkoholem lub innymi środkami hamującymi czynność OUN, może wpływać na ośrodkowy układ nerwowy, chociaż wykazano, że cetyryzyna (racemat) nie nasila działania alkoholu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych lub istnieją ograniczone dane (dla mniej niż 300 ciąż) dotyczące stosowania lewocetyryzyny w czasie ciąży. Jednak, więcej danych dla cetyryzyny (racemat) (dotyczących ponad 1000 ciąż) nie wskazuje, 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 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

W porównawczych badaniach klinicznych nie wykazano, aby lewocetyryzyna w zalecanej dawce osłabiała koncentrację uwagi, zdolność reagowania lub zdolność prowadzenia pojazdów. Jednakże niektórzy pacjenci mogą odczuwać senność, zmęczenie i osłabienie podczas leczenia lewocetyryzyną. Dlatego pacjenci zamierzający prowadzić pojazdy, wykonywać potencjalnie niebezpieczne czynności lub obsługiwać maszyny, powinni wziąć pod uwagę swoją reakcję na produkt leczniczy.

4.8 Działania niepożądane

Badania kliniczne

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 wystąpienia 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. W tej grupie następujące działania niepożądane

po zastosowaniu lewocetyryzyny lub placebo notowano z częstością 1% lub większą (często: $\geq 1/100$ do $< 1/10$):

Działania niepożądane (zgodnie z terminologią działań niepożądanych WHO - WHOART)	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 $\geq 1/1000$ 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 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 po zastosowaniu lewocetyryzyny lub placebo występujące z częstością 1% lub większą:

Klasyfikacja układów i narządów z uwzględnieniem terminów zalecanych przez MedDRA	Placebo (n=83)	Lewocetyryzyna (n=159)
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 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 (n=243)
Ból głowy	5 (2,1%)	2 (0,8%)
Senność	1 (0,4%)	7 (2,9%)

Zgodnie z zapisami w punktach 4.2 i 4.4 dostępne dane kliniczne dotyczące dzieci w wieku od 6 miesięcy do 12 lat są niewystarczające, aby uzasadnić stosowanie lewocetyryzyny u niemowląt i dzieci w wieku poniżej 2 lat.

Okres po wprowadzeniu produktów zawierających lewocetyryzynę do obrotu

Działania niepożądane obserwowane po wprowadzeniu produktów zawierających lewocetyryzynę do obrotu przedstawiono według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania.

Częstość występowania zdefiniowano w następujący sposób:

- bardzo często ($\geq 1/10$),
 - często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$),
 - niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$),
 - rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$),
 - bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$),
 - częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).
-
- 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
 - Zaburzenia układu nerwowego:
Częstość nieznana: drgawki, parestezje, zawroty głowy (pochodzenia ośrodkowego), omdlenia, drżenie, zaburzenia smaku
 - Zaburzenia ucha i błędnika:
Częstość nieznana: zawroty głowy (pochodzenia błędnikowego)
 - 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: bolesne lub utrudnione oddawanie moczu, zatrzymanie moczu
 - Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:
Częstość nieznana: obrzęk naczyńnioruchowy, trwały wyprysk polekowy, świąd, wysypka, pokrzywka
 - Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:
Częstość nieznana: bóle mięśni, ból stawów
 - Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:
Częstość nieznana: obrzęk

- **Badania diagnostyczne:**
Częstość nieznana: zwiększenie masy ciała, nieprawidłowe wyniki testów wątrobowych

Etylu parahydroksybenzoesan (E214) i metylu parahydroksybenzoesan (E218) mogą powodować reakcje alergiczne (możliwe reakcje typu późnego).

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

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

Działania niepożądane można również zgłaszać podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

a) Objawy

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

b) Postępowanie w razie przedawkowania

Nie jest znane specyficzne antidotum dla lewocetyryzyny.

W przypadku przedawkowania zalecane jest leczenie objawowe lub podtrzymujące.

Jeśli od przyjęcia produktu leczniczego upłynęło niewiele czasu, 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: R 06 AE 09

Mechanizm działania

Lewocetyryzyna, (R)-enancjomer cetyryzyny jest silnym i wybiórczym antagonistą obwodowych receptorów histaminowych H₁.

Badania dotyczące wiązania z receptorami wykazały, że lewocetyryzyna ma duże powinowactwo do receptorów H₁ u ludzi (K_i = 3,2 nmol/l). Lewocetyryzyna ma dwukrotnie większe powinowactwo niż cetyryzyna (K_i = 6,3 nmol/l). Okres półtrwania dysocjacji lewocetyryzyny od receptorów H₁ wynosi 115 ± 38 min.

Po 4 godzinach od jednorazowego podania stwierdzono zablokowanie receptorów przez lewocetyryzynę w 90%, a po 24 godzinach w 57%.

Działanie farmakodynamiczne

Badania farmakodynamiczne z udziałem zdrowych ochotników wykazały, że działanie dawki lewocetyryzyny 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 przeprowadzonych z grupą kontrolną.

W badaniu porównującym wpływ lewocetyryzyny w dawce 5 mg, desloratadyny w dawce 5 mg i placebo na pohistaminowy bąbel i rumień, leczenie lewocetyryzyną powodowało istotne hamowanie powstawania bąbla i rumienia – 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 z grupą kontrolną placebo, w modelu z użyciem komory prowokacyjnej, początek działania lewocetyryzyny w dawce 5 mg w łagodzeniu objawów wywołanych ekspozycją na pyłki obserwowano po 1 godzinie od przyjęcia leku.

Badania *in vitro* (komory Boydena i linie komórkowe) wykazały, że lewocetyryzyna hamuje indukowaną przez eotaksynę przezsrdłonkową 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 wywołanej pyłkami: hamowanie uwalniania VCAM-1, zmianę przepuszczalności naczyń i zmniejszenie napływu eozynofików.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Dorośli

Alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa (w tym przewlekłe alergiczne zapalenia błony śluzowej nosa)
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 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.

Pokrzywka

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

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

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność lewocetyryzyny w postaci tabletek u dzieci oceniano w dwóch badaniach klinicznych z grupą kontrolną placebo, w których uczestniczyli pacjenci w wieku od 6 do 12 lat z sezonowym i całorocznym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa. W obydwu badaniach lewocetyryzyna znacząco łagodziła objawy i poprawiała zależną od stanu zdrowia jakość życia pacjentów.

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 profilu obserwowanego w badaniach krótkoterminowych prowadzonych z udziałem 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. U dorosłych maksymalne stężenie w osoczu występuje 0,9 godziny po podaniu. Stan stacjonarny jest osiąganym 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, natomiast maksymalne stężenie jest zmniejszone i występuje później.

Dystrybucja

Nie ma dostępnych danych dotyczących tkankowej dystrybucji lewocetyryzyny do tkanek u ludzi i przenikania lewocetyryzyny przez barierę krew-mózg. U szczurów i psów największe stężenia leku stwierdzono w wątrobie i nerkach, a 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 mc.

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 sprzężanie 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, wzajemne interakcje lewocetyryzyny z innymi substancjami są mało prawdopodobne.

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 wynosi $0,63 \text{ ml/min/kg mc}$. Lewocetyryzyna i jej metabolity wydalone są głównie z moczem, średnio 85,4% dawki. Z kałem wydane jest tylko 12,9% dawki. Lewocetyryzyna wydalana jest zarówno w wyniku przesączania kłębuszkowego, jak i aktywnego wydzielenia kanalikowego.

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

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

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

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 z organizmu jest zmniejszony o około 80% w porównaniu z osobami zdrowymi. Ilość lewocetyryzyny usunięta w czasie standardowego czterogodzinnego zabiegu hemodializy wynosiła $< 10\%$.

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.

Dzieci i młodzież

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

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Płeć

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

nerek stosuje się takie same dawki dobowe, z zachowaniem takich samych odstępów pomiędzy dawkami.

Rasa

Nie zbadano wpływu rasy na działanie lewocetyryzyny. Ze względu na fakt, że lewocetyryzyna jest wydalana głównie przez nerki, a nie istnieją ważne, zależne od rasy różnice w klirensie kreatyniny, nie należy się spodziewać istnienia zależnych od rasy różnic we właściwościach farmakokinetycznych lewocetyryzyny. Nie obserwowano związanych z rasą różnic w kinetyce cetyryzyny (racematu).

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 żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sorbitol ciekły, niekrystalizujący (E 420)
Glicerol
Glikol propylenowy
Sodu cytrynian
Sacharyna sodowa
Aromat ananasowy
Metylu parahydroksybenzoesan (E 218)
Etylu parahydroksybenzoesan (E 214)
Woda oczyszczona

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata
Po pierwszym otwarciu butelki: 3 miesiące

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka 200 ml z brązowego szkła (klasy III) z zakrętką barwy białej z polipropylenu, zabezpieczającą przed dostępem dzieci, z wkładką i pierścieniem gwarancyjnym z polietylenu, umieszczona w tekturowym pudełku.
Pudełko zawiera również polipropylenową (PP) miarkę z podziałką co 2,5 mL, do odmierzenia dawki oraz ulotkę dla pacjenta.

Wielkość opakowania: 200 ml roztworu doustnego

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

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Biofarm Sp. z o.o.
ul. Wałbrzyska 13
60-198 Poznań

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 23510

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 27.10.2016
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO