

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Levalergedd, 5 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 5 mg lewocetyryzyny dichlorowodoru (co odpowiada 4,2 mg lewocetyryzyny).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

każda tabletki powlekana zawiera 64,0 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana.

Tabletki powlekane białe lub prawie białe, owalne, obustronnie wypukłe, z wytłoczonym oznakowaniem 'L9CZ' po jednej stronie i '5' po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Levalergedd, 5 mg, tabletki powlekane jest wskazany w objawowym leczeniu 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 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 dostosowanie dawki produktu (patrz punkt „Zaburzenia czynności nerek”).

Zaburzenia czynności nerek

Odstępy czasu pomiędzy kolejnymi dawkami muszą być ustalone indywidualnie w zależności od stopnia wydolności nerek (eGFR – estimated Glomerular Filtration Rate). Dawkowanie należy zmodyfikować zgodnie z poniższą tabelą.

Dostosowanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek:

Grupa	Klirens kreatyniny (ml/min)	Dawka i częstość podawania
Prawidłowa czynność nerek	≥ 90	1 tabletkę raz na dobę
Łagodne zaburzenia czynności nerek	$60 - < 90$	1 tabletkę raz na dobę
Umiarkowane zaburzenia czynności nerek	$30 - < 60$	1 tabletkę co drugi dzień
Ciężkie zaburzenia czynności nerek	$15 - < 30$ (nie wymagający dializy)	1 tabletkę co trzeci dzień
Schyłkowa niewydolność nerek	< 15 (wymagający dializy)	Produkt przeciwwskazany

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.

Zaburzenia czynności wątroby

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

Dzieci i młodzież

Dzieci w wieku od 6 do 12 lat:

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

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

Sposób podawania

Tabletkę powlekaną należy stosować 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

Okresowe 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 choroby; leczenie można przerwać po ustąpieniu objawów i wznowić po ponownym ich wystąpieniu. 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 narażenia na alergeny.

Doświadczenie kliniczne, dotyczące stosowania lewocetyryzyny 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 substancję czynną, cetyryzynę, hydroksyzynę, jakiegokolwiek inne pochodne piperazyny lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Pacjenci ze schyłkową niewydolnością nerek z oszacowaną szybkością przesączania kłębuszkowego (eGFR) poniżej 15 ml/min (wymagający dializy).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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), gdyż lewocetyryzyna może zwiększać ryzyko zatrzymania moczu.

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

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

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 wznowienie leczenia. Objawy powinny ustąpić po wznowieniu leczenia.

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się podawania produktu w postaci tabletek powlekanych dzieciom 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.

Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji lewocetyryzyny (w tym badań z induktorami CYP3A4); badania z zastosowaniem racematu cetyryzyny nie wykazały istotnych klinicznie niepożądanych interakcji (z antypiryną, azytromycyną, cymetydyną, diazepamem, erytromycyną, glipizydem, ketokonazolem i pseudoefedryną). Niewielkie zmniejszenie klirensu cetyryzyny (16%) obserwowano w badaniu, w którym stosowano dawki wielokrotne teofiliny (400 mg raz na dobę), natomiast jednoczesne podawanie cetyryzyny nie wpływało na klirens teofiliny.

Stosowanie rytonawiru (600 mg 2 razy na dobę) i cetyryzyny (10 mg na dobę) w dawkach wielokrotnych zwiększało o ok. 40% całkowity wpływ cetyryzyny na organizm, podczas gdy w odniesieniu do rytonawiru był on w niewielkim stopniu zmniejszony (o 11%) podczas jednoczesnego stosowania z cetyryzyną.

Stosowanie 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 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

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

Dorośli i młodzież w wieku powyżej 12 lat

W badaniach klinicznych z udziałem kobiet i mężczyzn w wieku od 12 do 71 lat, w grupie przyjmującej 5 mg lewocetyryzyny u 15,1% pacjentów wystąpiło przynajmniej jedno działanie niepożądane, w porównaniu z 11,3% pacjentów z grupy przyjmującej placebo. 91,6% tych działań niepożądanych miało łagodne lub umiarkowane nasilenie. W badaniach klinicznych, odsetek pacjentów, którzy przerywali leczenie z powodu działań niepożądanych, wynosił 1,0% (9/935) w grupie stosującej 5 mg lewocetyryzyny i 1,8% (14/771) w grupie przyjmującej placebo.

W badaniach klinicznych z zastosowaniem lewocetyryzyny uczestniczyło 935 osób, którym podawano produkt leczniczy w zalecanej dawce 5 mg na dobę. W tej grupie, po zastosowaniu lewocetyryzyny w dawce 5 mg lub placebo, zgłaszano występowanie następujących działań niepożądanych z częstością 1% lub większą (często: $\geq 1/100$ do $< 1/10$):

Działania niepożądane zgodnie z terminologią WHO (ang. WHOART)	Placebo (n = 771)	Lewocetyryzyna w dawce 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%)

Niezbyt często obserwowano przypadki innych działań niepożądanych (niezbyt często: $\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), takich jak osłabienie lub ból brzucha.

Częstość występowania sedatywnych działań niepożądanych, takich jak senność, zmęczenie i osłabienie, była łącznie większa (8,1%) u pacjentów przyjmujących lewocetyryzynę w dawce 5 mg niż u przyjmujących placebo (3,1%).

Dzieci i młodzież

W dwóch kontrolowanych placebo badaniach z udziałem 159 dzieci w wieku od 6 do 11 miesięcy oraz w wieku od 1 roku do poniżej 6 lat, stosowano lewocetyryzynę odpowiednio w dawce 1,25 mg na dobę przez 2 tygodnie i 1,25 mg dwa razy na dobę. Obserwowano występowanie następujących działań niepożądanych, z częstością 1% lub większą podczas stosowania lewocetyryzyny lub placebo.

Działania niepożądane według klasyfikacji układów i narządów	Placebo (n = 83)	Lewocetyryzyna (n = 159)
Zaburzenia żołądka i jelit		
Biegunka	0	3 (1,9%)
Wymioty	1 (1,2%)	1 (0,6%)

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

W podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu klinicznym z udziałem 243 dzieci w wieku od 6 do 12 lat, u których stosowano lewocetyryzynę w dawce 5 mg na dobę w zmiennych okresach, począwszy od mniej niż 1 tygodnia do 13 tygodni. Następujące działania niepożądane zgłaszano z częstością 1% lub większą podczas stosowania lewocetyryzyny lub placebo.

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%)

Doświadczenie po wprowadzeniu do obrotu

Działania niepożądane obserwowane po wprowadzeniu leku 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 ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	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 $< 1/1\ 000$)	Częstość nieznana
Zaburzenia układu immunologicznego					Nadwrażliwość, w tym anafilaksja
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania					Zwiększenie łaknienia
Zaburzenia psychiczne					Agresja, pobudzenie, omamy, depresja, bezsenność, myśli samobójcze, koszmary senne
Zaburzenia układu nerwowego					Drgawki, parestezje, zawroty głowy (pochodzenia ośrodkowego), omdlenie, drżenie, zaburzenia smaku
Zaburzenia ucha i błędnika					Zawroty głowy (pochodzenia błędnikowego)
Zaburzenia oka					Zaburzenia widzenia, widzenie niewyraźne, rotacyjne ruchy gałek ocznych

Zaburzenia serca					Kołatanie serca, tachykardia
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia					Duszność
Zaburzenia żołądka i jelit					Nudności, wymioty, biegunka
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych					Zapalenie wątroby
Zaburzenia nerek i dróg moczowych					Dyzuria, zatrzymanie moczu
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej					Obrzęk naczyniowo-ruchowy, utrwalone wykwity polekowe, świąd, wysypka, pokrzywka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej					Ból mięśni, ból stawów
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania					Obrzęki
Badania diagnostyczne					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, Faks: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Objawy przedawkowania u dorosłych mogą obejmować senność. U dzieci może wystąpić początkowo pobudzenie i niepokój, zwłaszcza ruchowy, a następnie senność.

Postępowanie w razie przedawkowania

Nie jest znane specyficzne antidotum dla lewocetyryzyny.

W razie przedawkowania zalecane jest leczenie objawowe lub podtrzymujące. Jeśli od przyjęcia produktu leczniczego upłynęło niewiele czasu, 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 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%.

Badania farmakodynamiczne u 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.

Działanie farmakodynamiczne

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

W badaniu porównującym działanie 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, dotyczących objawów wywołanych narażeniem na pyłki roślin w modelu z użyciem komory do prowokacji alergenowych, początek działania lewocetyryzyny w dawce 5 mg obserwowano po 1 godzinie od podania produktu.

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

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania lewocetyryzyny wykazano w kilku badaniach klinicznych przeprowadzonych z grupą kontrolną placebo, metodą podwójnie ślepej próby u dorosłych pacjentów z sezonowym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa, całorocznym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa lub przewlekłym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa. Lewocetyryzyna w istotnym stopniu łagodziła objawy alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa, w tym także niedrożność nosa w niektórych badaniach.

W trwającym 6 miesięcy badaniu klinicznym u 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 od 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, przy czym nie występowało zjawisko tachyfilaksji. Przez cały czas trwania badania lewocetyryzyna istotnie poprawiała jakość życia pacjentów.

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 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

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 stosowania lewocetyryzyny u dzieci w wieku do 6 lat oceniano w warunkach klinicznych w kilku krótko- i długotrwałych badaniach:

- w badaniu klinicznym u 29 dzieci w wieku 2 do 6 lat z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa, stosujących lewocetyryzynę w dawce 1,25 mg 2 razy na dobę przez 4 tygodnie,
- w badaniu klinicznym u 114 dzieci w wieku od 1 roku życia do 5 lat z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa lub przewlekłą pokrzywką idiopatyczną, leczonych lewocetyryzyną w dawce 1,25 mg 2 razy na dobę przez 2 tygodnie,
- w badaniu klinicznym u 45 dzieci w wieku od 6 do 11 miesiąca życia z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa lub przewlekłą pokrzywką idiopatyczną, leczonych lewocetyryzyną w dawce 1,25 mg raz na dobę przez 2 tygodnie,
- w długotrwałym badaniu klinicznym (18 miesięcy) u 255 dzieci z atopią, leczonych lewocetyryzyną, których wiek w chwili rozpoczęcia badania wynosił od 12 do 24 miesięcy życia.

Profil bezpieczeństwa był podobny do obserwowanego w badaniach krótkoterminowych przeprowadzonych 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 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 równowagi występuje po dwóch dniach. Stężenie maksymalne wynosi zwykle 270 ng/ml i 308 ng/ml, odpowiednio po jednorazowym i wielokrotnym podawaniu dawki 5 mg raz na dobę. Stopień wchłaniania nie zależy od dawki ani od przyjmowania pokarmu, natomiast maksymalne stężenie jest zmniejszone i występuje później.

Dystrybucja

Brak dostępnych danych dotyczących tkankowej dystrybucji lewocetyryzyny u ludzi i przenikania lewocetyryzyny przez barierę krew-mózg. U szczurów i psów największe stężenia substancji 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% podanej dawki lewocetyryzyny, dlatego różnice wynikające z polimorfizmu genetycznego lub równoczesnego stosowania 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 izoenzymów CYP. Lewocetyryzyna w stężeniach znacznie większych niż stężenie maksymalne występujące po podaniu dawki doustnej 5 mg, nie ma wpływu na aktywność izoenzymów CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 i 3A4.

Ze względu na słabo nasilony metabolizm i brak potencjalnych możliwości jego hamowania, interakcje lewocetyryzyny z innymi substancjami są mało prawdopodobne.

Eliminacja

Okres półtrwania w osoczu wynosi u dorosłych $7,9 \pm 1,9$ godziny. Okres półtrwania u małych dzieci jest krótszy. Średni pozorny klirens całkowity 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 wydalana jest zarówno w wyniku przesączania kłębuszkowego, jak i czynnego wydzielania kanalikowego.

Specjalne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Pozorny klirens całkowity lewocetyryzyny z organizmu koreluje z klirensiem kreatyniny. Dlatego u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek zaleca się dostosowanie odstępu pomiędzy kolejnymi dawkami lewocetyryzyny (patrz punkt 4.2). U osób ze schyłkową niewydolnością nerek z bezmoczem, klirens całkowity jest zmniejszony o około 80% w porównaniu ze zdrowymi. Ilość lewocetyryzyny usunięta w czasie standardowego 4-godzinnego zabiegu hemodializy wynosiła mniej niż 10%.

Dzieci i młodzież

Wyniki farmakokinetycznego badania u dzieci, w którym u 14 dzieci w wieku 6 do 11 lat o masie ciała 20 kg do 40 kg podawano doustnie dawkę jednorazową 5 mg lewocetyryzyny, wykazały około dwukrotne zwiększenie wartości C_{max} i AUC w porównaniu z dorosłymi uczestnikami skrzyżowanego badania porównawczego. Średnia wartość C_{max} (450 ng/ml) występowała średnio po 1,2 godziny, klirens całkowity w przeliczeniu na masę ciała był o 30% większy, zaś okres półtrwania w fazie eliminacji o 24% krótszy w populacji pediatrycznej niż u dorosłych. Nie prowadzono badań farmakokinetyki u dzieci w wieku do 6 lat. Dokonano retrospektywnej analizy danych z farmakokinetyki populacyjnej u 323 osób (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), które otrzymały dawkę jednorazową lub dawki wielokrotne lewocetyryzyny wynoszące od 1,25 do 30 mg. Dane z analizy wykazują, że po podaniu dawki 1,25 mg raz na dobę u dzieci w wieku od 6 miesięcy do 5 lat można spodziewać się stężenia w osoczu podobnego, jak u dorosłych otrzymujących dawkę 5 mg raz na dobę.

Pacjenci w podeszłym wieku

Dane dotyczące farmakokinetyki u pacjentów w podeszłym wieku są ograniczone. Po doustnym stosowaniu lewocetyryzyny u 9 pacjentów (w wieku od 65 do 74 lat) raz na dobę przez 6 dni, w dawkach wielokrotnych wynoszących 30 mg, klirens całkowity był o około 33% mniejszy w porównaniu z młodymi dorosłymi. Wykazano, że po podaniu racematu cetyryzyny jego wydalanie było bardziej zależne od czynności nerek niż od wieku. Dotyczy to także lewocetyryzyny, gdyż zarówno ona, jak i cetyryzyna są wydalone głównie z moczem. Dawkowanie lewocetyryzyny u pacjentów w podeszłym wieku powinno więc być dostosowane do czynności nerek.

Płeć

Przeprowadzono badanie u 77 pacjentów (40 mężczyzn, 37 kobiet), dotyczące potencjalnego wpływu płci na farmakokinetykę lewocetyryzyny. Okres półtrwania był nieco krótszy u kobiet ($7,08 \pm 1,72$

godziny) niż u mężczyzn ($8,62 \pm 1,84$ godziny), jednak wartości klirensu po podaniu doustnym były po przeliczeniu na masę ciała były podobne u kobiet ($0,67 \pm 0,16$ ml/min/kg) i u mężczyzn ($0,59 \pm 0,12$ ml/min/kg). U kobiet i mężczyzn z prawidłową czynnością nerek stosuje się takie same dawki i taki sam odstęp między nimi.

Rasa

Nie badano wpływu rasy na farmakokinetykę lewocetyryzyny. Nie należy spodziewać się występowania różnic farmakokinetycznych w zależności od rasy, gdyż lewocetyryzyna jest wydalana głównie z moczem, a brak jest istotnych różnic w odniesieniu do klirensu kreatyniny w zależności od rasy. Nie odnotowano występowania różnic w kinetyce racematu cetyryzyny w zależności od rasy.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie badano farmakokinetyki lewocetyryzyny u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. U pacjentów z przewlekłymi chorobami wątroby (wątrobowokomórkowa, cholestatyczna i żółciowa marskość wątroby) po jednorazowym podaniu dawki 10 mg lub 20 mg racematu cetyryzyny, okres półtrwania był wydłużony o 50%, a klirens zmniejszony o 40% w porównaniu z osobami zdrowymi.

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, 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

Rdzeń

Laktoza jednowodna
Celuloza mikrokrystaliczna
Magnezu stearynian (E 572)

Otoczka

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

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry: PVC/PVDC/Aluminium lub OPA/Aluminium/PVC/Aluminium

Wielkość opakowań:
Blistry zawierające 7 tabletek.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Synoptis Pharma Sp. z o.o.
ul. Krakowiaków 65
02-255 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

21340

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 18.07.2013

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 17.01.2017

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

03.03.2023