

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Levocetirizine Genoptim, 5 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 5 mg lewocetyryzyny dichlorowodorku.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Białe lub białawe, owalne tabletki powlekane o grubości od 2,9 mm do 3,5 mm, długości od 7,8 mm do 8,2 mm oraz szerokości od 4,3 mm do 4,7 mm, z obu stron gładkie.

### 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.

#### 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 lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek zaleca się modyfikację dawki (patrz poniżej: Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek).

*Dzieci*

Dzieci w wieku od 6 do 12 lat

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

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.

Nie zaleca się stosowania lewocetyryzyny u niemowląt i dzieci w wieku poniżej 2 lat ze względu na brak danych dotyczących stosowania w tej grupie pacjentów.

*Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek:*

Odstępy 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 tabletka raz na dobę          |
| Łagodne zaburzenia czynności nerek                         | 50-79                       | 1 tabletka raz na dobę          |
| Umiarkowane zaburzenia czynności nerek                     | 30-49                       | 1 tabletka co 2 dni             |
| Ciężkie zaburzenia czynności nerek                         | $< 30$                      | 1 tabletka co 3 dni             |
| Schyłkowa niewydolność nerek - pacjenci poddawani dializie | $< 10$                      | Lek przeciwwskazany             |

U dzieci 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.

#### *Pacjenci z zaburzeniami 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: *Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek*).

#### Czas trwania leczenia

Sezonowe alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa (objawy przez  $< 4$  dni w tygodniu lub utrzymujące się krócej niż 4 tygodnie) 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 przez  $> 4$  dni w tygodniu i utrzymujące się dłużej niż 4 tygodnie) można zaproponować przedłużone leczenie 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 racematu w przewlekłej pokrzywce i przewlekłym alergicznym zapaleniu błony śluzowej nosa obejmuje okres do jednego roku.

#### Sposób podawania

Tabletkę powlekaną pacjent powinien przyjmować doustnie, połykać w całości i popijać płynem. Można ją przyjąć z posiłkiem lub niezależnie od posiłku. Zaleca się przyjmowanie dawki raz na dobę.

### 4.3 Przeciwwskazania

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

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

### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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 preparatu lewocetyryzyny w postaci farmaceutycznej przeznaczonej dla dzieci.

Zaleca się ostrożność podczas przyjmowania leku z alkoholem (patrz: Interakcje).

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.

### 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, pseudoefedryną, cymetydyną, ketokonazolem, erytromycyną, azytromycyną, glipizydem i diazepamem). 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 dyspozycja rytonawiru została nieco zmieniona (-11%), pod wpływem jednoczesnego podawania cetyryzyny.

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

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

### 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

#### Ciąża

Brak danych klinicznych dotyczących stosowania lewocetyryzyny w okresie ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu w odniesieniu do toksyczności reprodukcyjnej (patrz punkt 5.3). Jako środek ostrożności zaleca się unikanie stosowania Levocetirizine Genoptim podczas ciąży.

#### Laktacja

Jest spodziewane, że lewocetyryzyna będzie wydzielana do mleka i ze względu na brak danych nie zaleca się stosowania lewocetyryzyny w okresie karmienia piersią, zwłaszcza w przypadku długotrwałego leczenia.

#### 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 produktem Levocetirizine Genoptim. 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

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 lek 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:

| Określenie działania niepożądanego WHO (wg WHOART) wg | 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 też inne, niezbyt często występujące działania niepożądane (niezbyt często  $\geq 1/1000$  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.

| Klasyfikacja układów i narządów z uwzględnieniem terminów zalecanych przez MedDRA | Placebo (n=83) | Lewocetyryzyna (n=159) |
|---|----------------|------------------------|
| <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 produktu do obrotu

Działania niepożądane z doświadczeń postmarketingowych uszeregowano zgodnie z Klasyfikacją Układów i Narządów oraz według częstości. 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 ( $< 1/10000$ ); nieznaną (częstość nie może być ustalona na podstawie dostępnych danych).

| Klasyfikacja Układów i Narządów     | Bardzo często | Często | Niezbyt często | Rzadko | Bardzo rzadko | Nie znana  |
|-------------------------------------|---------------|--------|----------------|--------|---------------|--|
| Zaburzenia układu immunologicznego  |               |        |                |        |               | nadwrażliwość, w tym anafilaksja   |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania |               |        |                |        |               | nasilenie apetytu  |
| Zaburzenia psychiczne               |               |        |                |        |               | agresja, pobudzenie, halucynacje, depresja, bezsenność, myśli samobójcze |
| Zaburzenia układu nerwowego         |               |        |                |        |               | drgawki, parestezja, zawroty głowy, omdlenie, drżenia, zaburzenia smaku  |
| Zaburzenia oka                      |               |        |                |        |               | zaburzenia widzenia, niewyraźne widzenie                                 |
| Zaburzenia ucha i błędnika          |               |        |                |        |               | zaburzenia równowagi   |
| Zaburzenia serca                    |               |        |                |        |               | kołatanie serca, tachykardia   |

|  |  |  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|--|--|
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia |  |  |  |  |  | duszność   |
| Zaburzenia żołądka i jelit                                     |  |  |  |  |  | nudności, wymioty  |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych                           |  |  |  |  |  | zapalenie wątroby  |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej                           |  |  |  |  |  | obrzęk naczynioruchowy, trwałe wykwity polekowe, świąd, wysypka, pokrzywka |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości       |  |  |  |  |  | ból mięśni   |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych                              |  |  |  |  |  | trudności w oddawaniu moczu, zatrzymanie moczu                             |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania                    |  |  |  |  |  | obrzęk   |
| Badania diagnostyczne  |  |  |  |  |  | zwiększenie masy ciała, nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby       |

### Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do 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, fax: 22 49-21-309, e-mail: [ndl@urp.gov.pl](mailto:ndl@urp.gov.pl)

Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

### 4.9 Przedawkowanie

#### a) Objawy przedawkowania

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

## b) 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 leku należy rozważyć płukanie żołądka. Lewocetyryzyna nie jest skutecznie usuwana za pomocą hemodializy.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwhistaminowe do stosowania ogólnego, pochodne piperazyny; kod ATC: R06A E09.

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

Badania wiązania z receptorami wykazały, że lewocetyryzyna ma duże powinowactwo do ludzkich receptorów H1 ( $K_i = 3,2 \text{ nmol/l}$ ). Lewocetyryzyna ma powinowactwo dwukrotnie większe niż cetyryzyna ( $K_i = 6,3 \text{ nmol/l}$ ).

Okres półtrwania dysocjacji wiązania lewocetyryzyny z receptorami H1 wynosi  $115 \pm 38 \text{ min}$ .

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.

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 - w porównaniu z placebo i desloratadyną ( $p < 0,001$ ).

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 z zastosowaniem komory do prowokacji alergenowej.

Badania *in vitro* (metodą z użyciem komory Boydena i warstw komórek) wykazały, że lewocetyryzyna hamuje indukowaną przez eotaksynę przezsrdłbłonkową 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 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.

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 (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.

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*).

Za model badań o charakterze pokrzywki służyła przewlekła idiopatyczna pokrzywka. Uwalnianie histaminy jest czynnikiem przyczynowym występowania pokrzywki, dlatego można oczekiwać, że lewocetyryzyna będzie skuteczna także w łagodzeniu objawów innych niż przewlekła idiopatyczna pokrzywka rodzajów pokrzywek.

Zależności farmakokinetyczne-farmakodynamiczne:



Działanie na reakcje skórne wywołane histaminą nie było związane ze stężeniami leku w osoczu. W zapisach EKG nie stwierdzono istotnego wpływu lewocetyryzyny na odstęp QT.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

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

### Wchłanianie

Po podaniu doustnym lewocetyryzyna wchłania się szybko i w znacznym stopniu. Maksymalne stężenie w osoczu występuje po 0,9 godziny od podania. Stan stacjonarny jest osiągany 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. 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 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. Średni pozorny całkowity klirens 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 wyniku przesączania kłębuszkowego, jak i aktywnego wydzielania kanalikowego.

### 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 324 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 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 w odniesieniu do charakterystycznych cech farmakokinetyki 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.

### 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne nie wykazują szczególnego zagrożenia dla ludzi na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, toksyczności po podaniu

wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego i toksycznego wpływu na rozrodczość.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Rdzeń tabletki:

Kroskarmeloza sodowa  
Celuloza mikrokrystaliczna  
Krzemionka koloidalna bezwodna  
Magnezu stearynian

#### Otoczka tabletki:

Opadry White (03K58884) o składzie:  
Hypromeloza 6 cps  
Tytanu dwutlenek (E 171)  
Triacetyna

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata

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

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

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

Blistry OPA/Aluminium/PVC/Aluminium, pakowane w pudełka tekturowe.

Wielkości opakowań:

7, 10, 14, 20, 21, 28, 30, 40, 50, 60, 70, 90 i 100 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

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

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

Fairmed Healthcare GmbH  
Dorotheenstraße 48  
22301 Hamburg  
Niemcy

**8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(-Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU DATA WYDANIA  
PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/ DATA PRZEDŁUŻENIA  
POZWOLENIA**

21668

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

23/01/2014

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