

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Levocetirizine dihydrochloride Cipla, 5 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 5 mg lewocetyryzyny dichlorowodoru.

#### Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda tabletki powlekana zawiera 16,50 mg laktozy jednowodnej i 49,00 mg laktozy bezwodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana.

Białe, owalne, obustronnie wypukłe tabletki powlekane z wytłoczonym napisem „C5” na jednej stronie i gładkie na drugiej stronie.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

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

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Tabletkę powlekaną należy przyjmować doustnie, połykając w całości i popijając płynem. Można ją przyjmować z posiłkiem lub niezależnie od posiłku. Zaleca się przyjmowanie dawki raz na dobę.

#### Dorośli i młodzież w wieku od 12 lat:

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

#### Osoby w podeszłym wieku:

U pacjentów w podeszłym wieku z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek zaleca się dostosowanie dawki (patrz niżej, „Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek”).

#### Dzieci i młodzież:

U dzieci w wieku od 6 do 12 lat zalecana dawka dobową wynosi 5 mg (co odpowiada 1 tabletki powlekanej).

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

Nie zaleca się podawania lewocetyryzyny niemowlętom i małym dzieciom w wieku poniżej 2 lat ze względu na brak danych dotyczących jej stosowania w tej populacji.

#### Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek:

Odstęp między kolejnymi dawkami należy ustalać indywidualnie w zależności od stopnia wydolności nerek. Dawkowanie należy dostosować w sposób podany w tabeli poniżej. Aby skorzystać z tej tabeli, należy znać wartość szacunkową klirensu kreatyniny ( $Cl_{kr}$ ) wyrażoną w ml/min.  $Cl_{kr}$  (ml/min) można oszacować znając wartość stężenia kreatyniny w surowicy (mg/dl) i stosując następujący wzór:

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

#### Dostosowywanie dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek:

Grupa	Klirens kreatyniny (ml/min)	Dawka i częstość podawania
Prawidłowa czynność nerek	$\geq 80$	1 tabletką raz na dobę
Łagodne zaburzenia czynności nerek	50–79	1 tabletką raz na dobę
Umiarkowane zaburzenia czynności nerek	30–49	1 tabletką co 2 doby
Ciężkie zaburzenia czynności nerek	$< 30$	1 tabletką co 3 doby
Schyłkowa niewydolność nerek – pacjenci dializowani.	$< 10$	Lek przeciwwskazany

U dzieci i młodzieży z zaburzoną czynnością nerek dawkowanie należy dostosowywać indywidualnie, uwzględniając wartość klirensu kreatyniny i masy ciała. Nie ma szczegółowych danych dotyczących dzieci z zaburzoną czynnością nerek.

#### Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

U pacjentów jedynie z zaburzeniami czynności wątroby nie ma konieczności dostosowania dawki. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby i nerek zaleca się dostosowanie dawki (patrz wyżej, „Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek”).

#### Okres stosowania:

Okresowe alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa (występowanie objawów przez mniej niż 4 dni w tygodniu lub krócej niż 4 tygodnie) należy leczyć w zależności od objawów i przebiegu choroby; leczenie można przerwać od razu po ustąpieniu objawów i wznowić po ponownym ich wystąpieniu. W przewlekłym alergicznym zapaleniu błony śluzowej nosa (występowanie objawów przez co najmniej 4 dni w tygodniu i przez ponad 4 tygodnie) można zalecić pacjentowi kontynuowanie leczenia w okresie ekspozycji na alergeny. Doświadczenie kliniczne dotyczące stosowania 5 mg lewocetyryzyny w postaci tabletek powlekanych obejmuje 6-miesięczny okres leczenia. Doświadczenie kliniczne z zastosowaniem racematu w przewlekłej pokrzywce i przewlekłym alergicznym zapaleniu błony śluzowej nosa dotyczy okresu do jednego roku.

### **4.3. Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na lewocetyryzynę, na 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**

U dzieci w wieku poniżej 6 lat nie zaleca się stosowania lewocetyryzyny w postaci tabletek powlekanych, gdyż postać ta nie pozwala na odpowiednie dostosowanie dawkowania. Zaleca się stosowanie lewocetyryzyny w postaciach farmaceutycznych przeznaczonych dla dzieci.

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

U pacjentów, u których występują czynniki predysponujące do zatrzymania moczu (np. uszkodzenie rdzenia kręgowego, rozrost gruczołu krokowego), należy zachować ostrożność, ponieważ lewocetyryzyna może zwiększać ryzyko zatrzymania moczu.

Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

#### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji lewocetyryzyny (w tym badań z induktorami izoenzymu CYP3A4); w badaniach z zastosowaniem cetyryzyny (racematu) nie stwierdzono istotnych klinicznie niepożądanych interakcji (z pseudoefedryną, cymetydyną, ketokonazolem, erytromycyną, azytromycyną, glipizydem i diazepamem). W badaniu po podaniu wielokrotnym z teofiliną (400 mg raz na dobę) stwierdzono 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) stwierdzono zwiększenie ekspozycji na cetyryzynę o około 40% i nieznaczną zmianę (-11%) ekspozycji na rytonawir podczas jednoczesnego podawania cetyryzyny.

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

U wrażliwych pacjentów jednoczesne stosowanie cetyryzyny lub lewocetyryzyny z alkoholem lub innymi substancjami działającymi hamująco na OUN może wpływać na działanie ośrodkowego układu nerwowego, chociaż wykazano, że cetyryzyny w postaci racemicznej nie nasila działania alkoholu.

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### Ciąża

Brak danych lub istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania lewocetyryzyny u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na rozrodczość (patrz punkt 5.3). W celu zachowania ostrożności zaleca się unikanie stosowania lewocetyryzyny w okresie ciąży.

##### Karmienie piersią

Przypuszcza się, że lewocetyryzyna przenika do mleka kobiecego. Ze względu na brak danych nie zaleca się stosowania lewocetyryzyny w okresie karmienia piersią, zwłaszcza w długotrwałym leczeniu.

##### Płodność

Nie ma dostępnych danych klinicznych dotyczących lewocetyryzyny.

#### 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

W porównawczych badaniach klinicznych nie stwierdzono, aby lewocetyryzyna stosowana w dawce zalecanej zmniejszała koncentrację uwagi, szybkość reakcji czy zdolność prowadzenia pojazdów. Jednak u niektórych pacjentów może wystąpić senność, zmęczenie i osłabienie podczas leczenia lewocetyryzyny dichlorowodorkiem. 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 osób płci żeńskiej i męskiej w wieku od 12 do 71 lat co najmniej jedno działanie niepożądane odnotowano u 15,1% pacjentów w grupie stosującej lewocetyryzynę w dawce 5 mg i 11,3% pacjentów w grupie otrzymującej placebo. W 91,6% przypadków działania te miały nasilenie łagodne lub umiarkowane.

W badaniach klinicznych odsetek pacjentów, którzy przerywali udział w badaniu z powodu wystąpienia zdarzenia niepożądanego, wyniósł 1,0% (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 935 pacjentom podawano lek w dawce 5 mg na dobę. Na podstawie analizy zbiorczej danych pochodzących z tych badań klinicznych stwierdzono następujące działania niepożądane występujące z częstością 1% lub większą (często:  $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) po zastosowaniu lewocetyryzyny w dawce 5 mg lub placebo.

Działania niepożądane z uwzględnieniem zalecanej terminologii wg WHO	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%)

Stwierdzono ponadto niezbyt częste występowanie (od  $> 1/1000$  do  $< 1/100$ ) takich działań niepożądanych, jak osłabienie czy ból brzucha.

Objawy niepożądanego działania sedatywnego leku, 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 klinicznych z grupą kontrolną otrzymującą placebo, prowadzonych z udziałem dzieci w wieku od 6 do 11 miesięcy i od 1 do mniej niż 6 lat, łącznie 159 pacjentów otrzymywało lewocetyryzynę w dawce odpowiednio 1,25 mg raz na dobę przez 2 tygodnie i 1,25 mg dwa razy na dobę. Zgłaszano następujące działania niepożądane występujące z częstością 1% lub większą w grupie otrzymującej lewocetyryzynę lub w grupie otrzymującej placebo.

Klasyfikacja układów i narządów i działania	Placebo	Lewocetyryzyna
---	---------	----------------

<b>niepożądane</b>	<b>(n = 83)</b>	<b>(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%)

U dzieci w wieku od 6 do 12 lat przeprowadzono badania z zastosowaniem podwójnie ślepej próby i grupą kontrolną otrzymującą placebo, w których łącznie 243 dzieci otrzymywało lewocetyryzynę w dawce 5 mg na dobę przez różne okresy, od mniej niż tygodnia do 13 tygodni. Zgłaszano następujące działania niepożądane występujące z częstością 1% lub większą w grupie otrzymującej lewocetyryzynę lub w grupie otrzymującej placebo.

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

#### Dane z okresu po wprowadzeniu do obrotu

Działania niepożądane odnotowane w okresie po wprowadzeniu 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 ( $< 1/10\ 000$ ) i częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

- Zaburzenia układu immunologicznego:  
Częstość nieznana: reakcje nadwrażliwości, w tym anafilaksja
- Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:  
Częstość nieznana: wzmożone łaknienie
- Zaburzenia psychiczne:  
Częstość nieznana: agresja, pobudzenie, omamy, depresja, bezsenność, myśli samobójcze
- Zaburzenia układu nerwowego:  
Częstość nieznana: drgawki, parestezje, zawroty głowy, omdlenie, drżenie, zaburzenia smaku
- Zaburzenia ucha i błędnika:  
Częstość nieznana: zawroty głowy
- Zaburzenia oka:  
Częstość nieznana: zaburzenia widzenia, niewyraźne widzenie

- Zaburzenia serca:  
Częstość nieznana: kołatanie serca
- Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:  
Częstość nieznana: duszność
- Zaburzenia żołądka i jelit:  
Częstość nieznana: nudności
- 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, wysypka polekowa, świąd, wysypka, pokrzywka
- Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości:  
Częstość nieznana: bóle mięśni
- Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:  
Częstość nieznana: obrzęk
- Badania diagnostyczne:  
Częstość nieznana: zwiększenie masy ciała, nieprawidłowe wartości parametrów czynności wątroby

#### 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

e-mail: [ndl@urpl.gov.pl](mailto:ndl@urpl.gov.pl)

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

## **4.9 Przedawkowanie**

- a) Objawy

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

b) Postępowanie w przypadku przedawkowania

Nie jest znana swoista odtrutka na lewocetyryzynę.

W przypadku przedawkowania zaleca się leczenie objawowe lub podtrzymujące podstawowe czynności życiowe. Jeśli od przedawkowania upłynęło stosunkowo mało 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: R06A E09

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

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

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 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 otrzymującą placebo, dotyczących objawów wywołanych ekspozycją na pyłki roślin w modelu z użyciem komory prowokacyjnej początek działania lewocetyryzyny w dawce wynoszącej 5 mg obserwowano po 1 godzinie od podania leku.

Badania *in vitro* (komory Boydena i linie komórkowe) wykazały, że lewocetyryzyna hamuje indukowaną przez eotaksynę przezśródbłonkową migrację eozynofików przez komórki skóry i płuc.

W eksperymentalnym badaniu farmakodynamicznym *in vivo* (technika okienek skórnych) u 14 dorosłych pacjentów, w porównaniu z placebo, wykazano trzy główne działania hamujące lewocetyryzyny w dawce 5 mg w ciągu pierwszych 6 godzin reakcji wywołanej pyłkami: hamowanie uwalniania VCAM-1, zmianę przepuszczalności naczyń i 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 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 (ang. *total symptom score*) przez cały czas trwania badania; nie obserwowano zjawiska tachyfilaksji. Przez cały czas trwania badania lewocetyryzyna istotnie poprawiała jakość życia pacjentów.

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, oceniano bezpieczeństwo stosowania i skuteczność lewocetyryzyny w tabletkach u dzieci. W obu badaniach leczenie lewocetyryzyną powodowało istotne złagodzenie objawów oraz poprawę zależnej od stanu zdrowia jakości życia pacjentów.

U dzieci w wieku poniżej 6 lat bezpieczeństwo kliniczne wykazano na podstawie krótko- i długookresowych badań klinicznych:

- jednego badania klinicznego, w którym 29 dzieci w wieku od 2 do 6 lat z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa leczono lewocetyryzyną w dawce 1,25 mg dwa razy na dobę przez 4 tygodnie;
- jednego badania klinicznego, w którym 114 dzieci w wieku od 1 do 5 lat z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa lub przewlekłą pokrzywką idiopatyczną leczono lewocetyryzyną w dawce 1,25 mg dwa razy na dobę przez 2 tygodnie;
- jednego badania klinicznego, 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 raz na dobę przez 2 tygodnie;
- jednego długookresowego (trwającego 18 miesięcy) badania klinicznego z udziałem 255 leczonych lewocetyryzyną pacjentów z atopowym zapaleniem skóry w wieku od 12 do 24 miesięcy w momencie włączenia do badania.

Profil bezpieczeństwa był podobny do profilu bezpieczeństwa stwierdzanego w badaniach krótkookresowych przeprowadzonych u dzieci w wieku od 1 do 5 lat.

W badaniu klinicznym z grupą kontrolną otrzymującą 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 jakości życia w chorobach dermatologicznych (ang. *Dermatology Life Quality Index*).

Jako model dla chorób pokrzywkowych przyjęto przewlekłą pokrzywkę idiopatyczną. Ponieważ w chorobach pokrzywkowych czynnikiem przyczynowym jest uwalnianie histaminy, należy się spodziewać, że lewocetyryzyna będzie skuteczna w łagodzeniu objawów nie tylko w przewlekłej pokrzywce idiopatycznej, ale też innych chorób pokrzywkowych.

#### 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.

## **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. Maksymalne stężenie w osoczu występuje 0,9 h po podaniu. Stan stacjonarny jest osiągnięty po dwóch dobach. 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 dystrybucji u ludzi ani dotyczących tego, czy lewocetyryzyna przenika przez barierę krew-mózg. U szczurów i psów najwyższe stężenia tkankowe lewocetyryzyny stwierdza się w wątrobie i nerkach, a najniższe – w OUN.

Stopień wiązania lewocetyryzyny z białkami osocza wynosi 90%. Dystrybucja lewocetyryzyny jest ograniczona – objętość dystrybucji wynosi bowiem 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 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 wpływała na aktywność izoenzymów CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 i 3A4.

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

#### Eliminacja:

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

#### Zaburzenie czynności nerek:

Pozorny klirens lewocetyryzyny z organizmu zależy od klirensu kreatyniny. Dlatego u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami 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:

Z danych z badania farmakokinetycznego, w którym lewocetyryzynę podano jednorazowo doustnie w dawce 5 mg 14 dzieciom w wieku od 6 do 11 lat, o masie ciała od 20 do 40 kg, wynika, że w porównaniu krzyżowym wartości  $C_{max}$  i AUC są około dwukrotnie większe od wartości opisywanych u dorosłych zdrowych ochotników. Średnia wartość  $C_{max}$  wynosiła 450 ng/ml, występowała średnio po 1,2 godziny; po uwzględnieniu masy ciała, klirens całkowity był o 30% większy, a okres półtrwania

eliminacji o 24% krótszy w tej grupie dzieci w porównaniu z osobami dorosłymi. U pacjentów w wieku poniżej 6 lat nie przeprowadzono specjalnych badań farmakokinetycznych. Przeprowadzono retrospektywną analizę farmakokinetyki populacyjnej u 324 pacjentów (181 dzieci w wieku od 1 do 5 lat, 18 dzieci w wieku od 6 do 11 lat oraz 124 dorosłych w wieku od 18 do 55 lat), otrzymujących lewocetyryzynę w dawce pojedynczej lub w dawkach wielokrotnych od 1,25 mg do 30 mg. Uzyskane z tej analizy dane wskazują, że stosowanie dawki 1,25 mg raz na dobę u dzieci w wieku od 6 miesięcy do 5 lat zwykle prowadzi do uzyskania w osoczu stężeń podobnych do stwierdzanych u osób dorosłych otrzymujących dawkę 5 mg raz na dobę.

#### Pacjenci w podeszłym wieku

Dostępne są ograniczone dane farmakokinetyczne dotyczące osób w podeszłym wieku. Po wielokrotnym, doustnym podawaniu lewocetyryzyny w dawce 30 mg raz na dobę przez 6 dni 9 pacjentom w podeszłym wieku (od 65 do 75 lat) całkowity klirens z organizmu był o około 33% mniejszy od wartości stwierdzanych u młodszych pacjentów. Wykazano, że farmakokinetyka cetyryzyny w postaci racemicznej zależy raczej od stopnia wydolności nerek niż od wieku pacjenta. Zależność ta dotyczy również lewocetyryzyny, gdyż zarówno cetyryzyna, jak i lewocetyryzyna wydalone są głównie z moczem. Dlatego u pacjentów w podeszłym wieku dawkę lewocetyryzyny należy dostosować do stopnia wydolności nerek.

#### Płeć

Dane farmakokinetyczne uzyskane u 77 pacjentów (40 mężczyzn i 37 kobiet) przeanalizowano pod kątem ewentualnych różnic spowodowanych płcią. Stwierdzono, że okres półtrwania jest nieznacznie krótszy u kobiet ( $7,08 \pm 1,72$  h) niż u mężczyzn ( $8,62 \pm 1,84$  h); jednak wydaje się, że po uwzględnieniu masy ciała, klirens po podaniu doustnym u kobiet ( $0,67 \pm 0,16$  ml/min/kg) jest porównywalny z klirensem u mężczyzn ( $0,59 \pm 0,12$  ml/min/kg). U mężczyzn i kobiet z prawidłową czynnością nerek stosuje się takie same dawki dobowe, z zachowaniem takich samych odstępów pomiędzy dawkami.

#### Rasa

Nie badano wpływu rasy na lewocetyryzynę. Ponieważ lewocetyryzyna jest wydalana głównie przez nerki i nie stwierdza się istotnych, zależnych od rasy, różnic w klirensie kreatyniny, nie należy spodziewać się zależnych od rasy różnic we właściwościach farmakokinetycznych lewocetyryzyny. Nie stwierdzono związanych z rasą różnic w kinetyce cetyryzyny w postaci racemicznej.

#### Zaburzenie czynności wątroby

Nie badano farmakokinetyki lewocetyryzyny u pacjentów z zaburzoną czynnością wątroby. U pacjentów z przewlekłymi chorobami wątroby (z chorobami miąższu wątroby, z chorobami przebiegającymi z cholestazą, a także z marskością żółciową wątroby) po podaniu jednorazowym dawki 10 mg lub 20 mg cetyryzyny w postaci związku racemicznego stwierdzono wydłużenie okresu półtrwania o 50% ze zmniejszeniem klirensu o 40% w porównaniu z osobami zdrowymi.

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

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, rakotwórczości oraz toksycznego wpływu na rozród nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Rdzeń tabletki:

Laktoza bezwodna  
Laktoza jednowodna  
Celuloza mikrokrystaliczna  
Krospowidon (typu A)  
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki:

Opadry White 04F58804 o składzie:  
Hypromeloza 15 cP (E464)  
Tytanu dwutlenek (E 171)  
Makrogol 6000

**6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

**6.3 Okres ważności**

2 lata

**6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

**6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blistry Al/OPA/Al/PVC w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 84 i 100 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

**6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Bez szczególnych wymagań.

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

Cipla Europe NV  
Uitbreidingstraat 80  
2600 Antwerpia  
Belgia

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

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

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