

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

AHIST, 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 są białe lub białawe, owalne, obustronnie wypukłe, z wytłoczonym napisem 'L9CZ' po jednej stronie i '5' po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Ahist, 5 mg, tabletki powlekane wskazany jest 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 od 12 lat

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

Osoby w podeszłym wieku

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

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Odstępy między kolejnymi dawkami należy ustalić indywidualnie w zależności od czynności nerek. Należy zapoznać się z poniższą tabelą i odpowiednio dostosować dawkę. Aby skorzystać z tabeli dawkowania, należy oszacować klirens kreatyniny (Cl_{kr}) u danego pacjenta w ml/min. Cl_{kr} (ml/min) można oszacować na podstawie stężenia kreatyniny w surowicy (mg/dl), posługując się następującym wzorem:

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

Dostosowanie dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek:

| Grupa | Klirens kreatyniny (ml/min) | Dawka i częstota podawania |
|---|-----------------------------|----------------------------|
| Prawidłowa czynność nerek | ≥ 80 | 1 tabletka raz na dobę |
| Lekkie 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 choroba nerek - Pacjenci dializowani | < 10 | Lek przeciwwskazany |

U dzieci i młodzieży z zaburzeniami czynności nerek dawkę należy ustalić indywidualnie na podstawie klirensu kreatyniny i masy ciała pacjenta. Nie ma szczegółowych danych dotyczących dzieci z zaburzeniami czynności nerek.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

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

Dzieci i młodzież

Dzieci w wieku od 6 do 12 lat

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

U dzieci w wieku od 2 do 6 lat nie ma możliwości dostosowania dawki produktu w postaci tabletek powlekanych. Zaleca się stosowanie lewocetyryzyny w postaci farmaceutycznej przeznaczonej dla dzieci.

Sposób podania

Tabletkę powlekaną należy przyjmować doustnie, połykając ją w całości i popijając płynem. Tabletkę można przyjmować z posiłkiem lub bez posiłku. Zaleca się, aby całą dawkę dobową przyjmować w jednej dawce.

Czas trwania leczenia

Okresowe alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa (z objawami występującymi rzadziej niż przez 4 dni w tygodniu lub utrzymującymi się krócej niż 4 tygodnie) należy leczyć zgodnie z przebiegiem i historią choroby; leczenie można przerwać tuż po ustąpieniu objawów i wznowić po ponownym ich wystąpieniu. W przypadku przewlekłego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa (objawami występującymi częściej niż przez 4 dni w tygodniu i utrzymującymi się dłużej niż przez 4 tygodnie) można pacjentowi zaproponować ciągłe leczenie w okresie ekspozycji na alergeny.

Doświadczenie kliniczne dotyczące stosowania lewocetyryzyny obejmuje 6-miesięczny okres leczenia. Doświadczenie kliniczne z zastosowaniem cetyryzyny (racemat) w przewlekłej pokrzywce i przewlekłym alergicznym zapaleniu błony śluzowej nosa obejmuje okres do jednego roku.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną, cetyryzynę, hydroksyzynę, jakiegokolwiek inne pochodne piperazyny lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
Ciężkie zaburzenia czynności nerek z klirensiem kreatyniny poniżej 10 ml/min.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

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

Lewocetyryzyna może powodować nasilenie napadów padaczkowych, z tego względu należy zachować ostrożność u pacjentów z padaczką oraz u pacjentów z ryzykiem wystąpienia drgawek.

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

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

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 stosowania tabletek powlekanych lewocetyryzyny u dzieci w wieku poniżej 6 lat, gdyż obecnie dostępne tabletki powlekane nie pozwalają na odpowiednie dostosowanie dawki. Zaleca się stosowanie lewocetyryzyny w postaci farmaceutycznej przeznaczonej dla dzieci.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji lewocetyryzyny (w tym badań z lekami indukującymi CYP3A4); badania z zastosowaniem związku racemicznego cetyryzyny nie wykazały istotnych klinicznie niepożądanych interakcji (z antypiryną, azytromycyną, cymetydyną, diazepamem, erytromycyną, glipizydem, ketokonazolem i pseudoefedryną). Niewielkie zmniejszenie klirensu cetyryzyny (16%) zaobserwowano w badaniu po podaniu wielokrotnym z teofiliną (400 mg raz na dobę); podczas gdy jednoczesne podawanie cetyryzyny nie wpływało na dystrybucję teofiliny. W badaniu po wielokrotnym podaniu rytonawiru (600 mg dwa razy na dobę) i cetyryzyny (10 mg na dobę), stopień ekspozycji na cetyryzynę zwiększył się o około 40%, podczas gdy dystrybucja rytonawiru zmieniła się nieznacznie (-11%) podczas równoczesnego stosowania cetyryzyny. Stopień wchłaniania lewocetyryzyny nie zmniejsza się pod wpływem pokarmu, natomiast zmniejsza się jej szybkość wchłaniania.

U wrażliwych pacjentów jednoczesne podawanie cetyryzyny lub lewocetyryzyny oraz spożywanie alkoholu lub zażywanie innych substancji o hamującym działaniu na ośrodkowy układ nerwowy może powodować zmniejszenie koncentracji i obniżenie wydajności.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie ma lub istnieją ograniczone dane (uzyskane od mniej niż 300 kobiet w ciąży) dotyczące stosowania lewocetyryzyny w czasie ciąży. Jednak liczne dane dotyczące cetyryzyny, racematu lewocetyryzyny, (uzyskane od ponad 1000 kobiet w ciąży), nie wskazują u kobiet w ciąży, aby powodowała ona wady wrodzone lub działała toksycznie na płód lub noworodka. Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka lub płodu, na poród i rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3). Stosowanie lewocetyryzyny, w okresie ciąży można rozważać w razie konieczności.

Karmienie piersią

Wykazano, że cetyryzyna, racemat lewocetyryzyny, przenika do mleka kobiecego. Dlatego, przenikanie lewocetyryzyny do mleka kobiet jest prawdopodobne. U niemowląt karmionych piersią można zaobserwować działania niepożądane związane ze stosowaniem lewocetyryzyny. Z tego względu należy zachować ostrożność przepisując lewocetyryzynę kobietom karmiącym piersią.

Płodność

Nie są dostępne dane kliniczne dotyczące lewocetyryzyny.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Porównawcze badania kliniczne nie dostarczyły dowodów na to, aby lewocetyryzyna w zalecanej dawce osłabiała koncentrację, zdolność reagowania lub zdolność prowadzenia pojazdów. Jednak podczas leczenia lewocetyryzyną u niektórych pacjentów może wystąpić senność, zmęczenie i osłabienie. Dlatego pacjenci, którzy zamierzają 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 od 12 lat

W badaniach klinicznych z udziałem kobiet i mężczyzn w wieku od 12 do 71 lat co najmniej jedno działanie niepożądane wystąpiło u 15,1% pacjentów otrzymujących lewocetyryzynę w dawce 5 mg w porównaniu z 11,3% pacjentów otrzymujących placebo. 91,6% tych działań niepożądanych miało nasilenie łagodne lub umiarkowane.

W badaniach klinicznych odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania z powodu zdarzeń niepożądanych, wynosił 1,0% (9/935) w grupie otrzymującej lewocetyryzynę w dawce 5 mg i 1,8% (14/771) w grupie otrzymującej placebo.

W badaniach klinicznych oceniających działanie lecznicze lewocetyryzyny uczestniczyło 935 osób otrzymujących produkt leczniczy w zalecanej dawce 5 mg na dobę. W tej grupie następujące działania niepożądane notowano z częstością 1% lub większą (często: $\geq 1/100$ do $< 1/10$) po zastosowaniu lewocetyryzyny w dawce 5 mg lub placebo:

| Działania niepożądane zgodnie z terminologią WHO (ang. 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 również działania niepożądane występujące niezbyt często (niezbyt często $\geq 1/1000$ do $< 1/100$), takie jak osłabienie lub bóle brzucha.

Sedatywne działania niepożądane leku, takie jak senność, zmęczenie i osłabienie, występowały częściej (8,1%) podczas stosowania lewocetyryzyny w dawce 5 mg niż podczas podawania 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.

| Klasyfikacja układów i narządów. Działanie niepożądane | 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.

| Działanie 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. Kategorie częstości są zdefiniowane zgodnie z następującą konwencją: 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 $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

| Klasyfikacja układów narządowych | 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 | | | | | Zwiększone łaknienie |
| Zaburzenia psychiczne | | | | | Agresja, pobudzenie, omamy, depresja, bezsenność, myśli samobójcze |

| Klasyfikacja układów narządowych | Bardzo często (≥1/10) | Często (≥1/100 do <1/10) | Niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100) | Rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000) | Częstość nieznana |
|---|---------------------------------|------------------------------------|---|--|--|
| Zaburzenia układu nerwowego | | | | | Drgawki, parestezje, zawroty głowy, omdlenie, drżenie, zaburzenia smaku |
| Zaburzenia ucha i błędnika | | | | | Zawroty głowy |
| Zaburzenia oka | | | | | Zaburzenia widzenia, niewyraźne widzenie, 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 | | | | | Trudności w oddawaniu moczu, zatrzymanie moczu |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | | | | | Obrzęk naczynioruchowy, trwałe wykwity polekowe, świąd, wysypka, pokrzywka |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | | | | | Bóle mięśni, bóle stawów |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | | | | | Obrzęk |
| Badania diagnostyczne | | | | | Zwiększenie masy ciała, nieprawidłowe wyniki testów 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, e-mail: ndl@urpl.gov.pl
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Objawami przedawkowania może być senność u dorosłych. U dzieci może wystąpić początkowo pobudzenie i niepokój ruchowy, a następnie senność.

Postępowanie w razie przedawkowania

Nie jest znane specyficzne antidotum na lewocetyryzynę.

W razie przedawkowania, zaleca się leczenie objawowe i podtrzymujące. Jeśli od przyjęcia leku upłynęło niewiele czasu, należy rozważyć płukanie żołądka. Lewocetyryzyna nie jest skutecznie usuwana metodą 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 H₁.

Badania dotyczące wiązania z receptorami wykazały, że lewocetyryzyna ma duże powinowactwo do ludzkich receptorów H₁ (K_i = 3,2 nmol/l). Lewocetyryzyna wykazuje 2-krotnie większe powinowactwo niż cetyryzyna (K_i = 6,3 nmol/l). Okres półtrwania procesu odłączania lewocetyryzyny od receptorów H₁ wynosi 115 ± 38 min. Po jednorazowym podaniu stopień zablokowania receptorów przez lewocetyryzynę wynosi 90% po 4 godzinach i 57% po 24 godzinach.

Badania farmakodynamiczne u zdrowych ochotników wykazują, że lewocetyryzyna w dawce o połowę mniejszej od dawki cetyryzyny wywiera porównywalne z cetyryzyną działanie na skórę i błonę śluzową nosa.

Działania farmakodynamiczne

Farmakodynamiczne właściwości lewocetyryzyny były oceniane w kontrolowanych badaniach klinicznych z randomizacją:

W badaniu porównującym wpływ lewocetyryzyny w dawce 5 mg, desloratadyny w dawce 5 mg i placebo na bąbel i rumień wywołany 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).

W badaniach kontrolowanych placebo oceniających ekspozycję na alergeny w modelu z zastosowaniem komory prowokacyjnej początek działania lewocetyryzyny w dawce 5 mg w łagodzeniu objawów wywołanych pyłkami obserwowano po godzinie od podania leku.

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

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania lewocetyryzyny wykazano w kilku, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych z podwójnie ślełą próbą, przeprowadzonych 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 6-miesięcznym 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 okres trwania badania lewocetyryzyna powodowała istotną poprawę jakości życia pacjentów.

W kontrolowanym placebo badaniu klinicznym z udziałem 166 pacjentów z przewlekłą pokrzywką idiopatyczną, 85 pacjentów otrzymywało placebo, a 81 pacjentów lewocetyryzynę w dawce 5 mg raz na dobę przez 6 tygodni. Leczenie lewocetyryzyną powodowało istotne zmniejszenie nasilenia świądu w 1. tygodniu i w całym okresie leczenia w porównaniu z placebo. Lewocetyryzyna, w porównaniu z placebo, powodowała również większą poprawę związanej ze zdrowiem jakości życia, ocenianej za pomocą wskaźnika jakości życia w chorobach dermatologicznych (ang. Dermatology Life Quality Index).

Przewlekłą pokrzywką idiopatyczną była badana jako model pokrzywki. Uwalnianie histaminy jest czynnikiem przyczynowym występowania pokrzywki, dlatego można oczekiwać, że lewocetyryzyna będzie skuteczna w łagodzeniu objawów innych, niż przewlekła idiopatyczna pokrzywka, rodzajów pokrzywek.

W zapisach EKG nie stwierdzono istotnego wpływu lewocetyryzyny na odstęp QT

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność lewocetyryzyny w tabletkach u dzieci oceniano w dwóch kontrolowanych placebo badaniach klinicznych z udziałem pacjentów w wieku od 6 do 12 lat, z odpowiednio sezonowym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa lub całorocznym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa. W obu badaniach lewocetyryzyna znacząco złagodziła objawy i poprawiała zależną od stanu zdrowia jakość życia pacjentów.

U dzieci w wieku poniżej 6 lat, bezpieczeństwo kliniczne ustalono na podstawie kilku krótko- lub długoterminowych badań terapeutycznych:

- 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. roku 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 życia, z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa lub przewlekłą pokrzywką idiopatyczną leczono lewocetyryzyną w dawce 1,25 mg raz na dobę przez 2 tygodnie,
- jednego długoterminowego (trwającego 18 miesięcy) badania klinicznego z udziałem 255 pacjentów z atopią, w wieku od 12 do 24 miesięcy w momencie włączenia do badania, leczonych lewocetyryzyną.

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, nie zależy od dawki ani czasu i wykazuje małą zmienność osobniczą. Profil farmakokinetyczny w przypadku podawania pojedynczego enancjomeru jest taki sam jak w przypadku podawania cetyryzyny. W czasie wchłaniania i eliminacji nie dochodzi do odwrócenia chiralności.

Wchłanianie

Po podaniu doustnym lewocetyryzyna wchłania się szybko i w znacznym stopniu. U dorosłych maksymalne stężenia w osoczu występuje po 0,9 godziny od podania. Stan stacjonarny jest osiągnięty po 2 dniach. Stężenie maksymalne wynosi zwykle 270 ng/ml po jednorazowym podaniu dawki 5 mg i 308 ng/ml po wielokrotnym podaniu dawki 5 mg raz na dobę. Stopień wchłaniania nie zależy od dawki ani od przyjmowania pokarmu, jednak pokarm opóźnia osiągnięcie i zmniejsza wartość maksymalnego stężenia leku.

Dystrybucja

Brak danych dotyczących tkankowej dystrybucji lewocetyryzyny u ludzi i jej przenikania przez barierę krew-mózg. U szczurów i psów największe stężenia tkankowe 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, gdyż objętość dystrybucji wynosi 0,4 l/kg.

Metabolizm

U ludzi metabolizowane jest mniej niż 14% dawki lewocetyryzyny i dlatego różnice wynikające z polimorfizmu genetycznego lub jednoczesnego przyjmowania inhibitorów enzymów uważa się za mało znaczące. Szlaki metaboliczne obejmują: utlenianie pierścienia aromatycznego, N- i O-dealkilację i sprzęganie z tauryną. Reakcje dealkilacji przebiegają przede wszystkim z udziałem CYP 3A4, natomiast utlenianie pierścienia aromatycznego przebiega z udziałem licznych i (lub) niezidentyfikowanych izoform CYP. Lewocetyryzyna w stężeniach znacznie większych niż maksymalne stężenia uzyskiwane po doustnym podaniu dawki 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 interakcje lewocetyryzyny z innymi substancjami są mało prawdopodobne.

Eliminacja

Okres półtrwania w osoczu u dorosłych wynosi $7,9 \pm 1,9$ godzin. Okres półtrwania jest krótszy u małych dzieci. Średni pozorny klirens całkowity u dorosłych wynosi 0,63 ml/min/kg.

Lewocetyryzyna i jej metabolity są wydalane głównie z moczem. Tą drogą wydalą się średnio 85,4% dawki. Z kałem wydalą się jedynie 12,9% dawki. Lewocetyryzyna jest wydalana zarówno w wyniku przesączania kłębuszkowego, jak i aktywnego wydzielania kanalikowego.

Szczególne populacje

Zaburzenia czynności nerek

Pozorny klirens lewocetyryzyny zależy od klirensu kreatyniny. W związku z tym u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek zaleca się dostosowanie odstępów między kolejnymi dawkami lewocetyryzyny w zależności od klirensu kreatyniny. U osób ze schyłkową niewydolnością nerek z bezmoczem klirens całkowity zmniejsza się o około 80% w porównaniu z osobami zdrowymi. Ilość lewocetyryzyny usuwana w czasie standardowej 4-godzinnej hemodializy wynosiła < 10%.

Dzieci i młodzież

Dane z badania farmakokinetycznego u dzieci i młodzieży po podaniu doustnym pojedynczej dawki 5 mg lewocetyryzyny u 14 dzieci w wieku od 6 do 11 lat, o masie ciała od 20 do 40 kg wykazały, że wartości C_{max} i AUC były około 2-krotnie większe niż obserwowane u zdrowych osób dorosłych w badaniu porównawczym. Średnia wartość C_{max} wynosiła 450 ng/ml, średnio po 1,2 godziny, przy

prawidłowej masie ciała, całkowity klirens był o 30% większy, a okres półtrwania u dzieci i młodzieży był o 24% krótszy niż u dorosłych. Nie przeprowadzono odpowiednich badań farmakokinetycznych u dzieci w wieku poniżej 6 lat. Przeprowadzono retrospektywną analizę farmakokinetyki populacyjnej u 323 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), którzy otrzymywali pojedyncze lub wielokrotne dawki lewocetyryzyny od 1,25 mg do 30 mg. Dane otrzymane z tej analizy wskazują, 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 farmakokinetyczne u osób w podeszłym wieku są ograniczone. Po wielokrotnym doustnym podaniu lewocetyryzyny w dawce 30 mg raz na dobę, przez 6 dni, u 9 osób w podeszłym wieku (65-74 lat), całkowity klirens był o około 33% mniejszy niż u młodszych pacjentów dorosłych. Wykazano, że dystrybucja postaci racemicznej cetyryzyny jest zależna od czynności nerek, a nie od wieku. Zależność ta dotyczy również lewocetyryzyny, ponieważ lewocetyryzyna i cetyryzyna są wydalane głównie z moczem. Dlatego u osób w podeszłym wieku dawkę lewocetyryzyny należy dostosować do czynności nerek.

Płeć

Wyniki badań farmakokinetycznych u 77 pacjentów (40 mężczyzn, 37 kobiet) były ocenione ze względu na potencjalny związek z płcią. Okres półtrwania był nieco krótszy u kobiet ($7,08 \pm 1,72$ h) niż u mężczyzn ($8,62 \pm 1,84$ h); jednak skorygowany o współczynnik masy ciała klirens po podaniu doustnym u kobiet ($0,67 \pm 0,16$ ml/min/kg), wydaje się być porównywalny do wartości u mężczyzn ($0,59 \pm 0,12$ ml/min/kg). U mężczyzn i kobiet z prawidłową czynnością nerek stosuje się takie same dawki dobowe i odstępy między dawkami.

Rasa

Nie badano wpływu rasy na działanie lewocetyryzyny. Ponieważ lewocetyryzyna jest wydalana głównie przez nerki i nie ma żadnych istotnych różnic rasowych w klirensie kreatyniny, nie oczekuje się różnic pomiędzy rasami w farmakokinetyce lewocetyryzyny. Obserwowano niezwiązane z rasą różnice w kinetyce racemicznej cetyryzyny.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie badano farmakokinetyki lewocetyryzyny u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. U pacjentów z przewlekłymi chorobami wątroby (wątrobokomórkowymi, cholestatycznymi lub z żółciową marskością wątroby) pojedyncza dawka 10 lub 20 mg cetyryzyny racemicznej powodowała 50% wydłużenie okresu półtrwania przy zmniejszeniu o 40% klirensu, 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, rakotwórczości i toksycznego wpływu na reprodukcję, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Laktoza jednowodna

Celuloza mikrokrystaliczna
Magnezu stearynian

Otoczka Opadry white

Hypromeloza
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 blistry OPA/Aluminium/PVC/Aluminium

Wielkości opakowań:

Blistry zawierające 7, 10, 14, 15, 20, 21, 28, 30, 40, 50, 56, 60, 70, 90, 100, 112 lub 120 tabletek.
Blistry podzielne na dawki pojedyncze zawierające: 30 x 1 tabletkę

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

Mylan Ireland Limited
Unit 35/36 Grange Parade
Baldoyle Industrial Estate, Dublin 13
Irlandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

20847

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 24 grudzień 2012
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 18 maj 2015

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