

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zyx, 5 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 5 mg lewocetyryzyny dichlorowodoru.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: 79 mg laktozy jednowodnej w tabletki.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana.

Biała, okrągła, obustronnie wypukła tabletki powlekana.

### 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 u dorosłych i dzieci w wieku powyżej 6 lat.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

*Dawkowanie*

Dorośli i młodzież w wieku 12 lat i powyżej:

Zalecana dawka leku wynosi 5 mg (1 tabletki powlekana) na dobę.

Pacjenci w podeszłym wieku:

U pacjentów w podeszłym wieku z zaburzeniami czynności nerek o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, zalecane jest dostosowanie dawki (patrz poniżej „Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek”).

Dzieci i młodzież:

*Dzieci w wieku od 6 lat do 12 lat*

Zalecana dawka leku wynosi 5 mg (1 tabletki powlekana) na dobę.

U dzieci w wieku od 2 do 6 lat nie jest możliwe dostosowanie dawki leku w postaci tabletek powlekanych. W tej grupie wiekowej zaleca się stosowanie lewocetyryzyny w postaciach farmaceutycznych przeznaczonych dla dzieci.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek:

Odstępy czasu pomiędzy kolejnymi dawkami muszą być dostosowane indywidualnie, w zależności od stopnia wydolności nerek. Dawkę należy dostosować zgodnie z poniższą tabelą. Aby skorzystać z poniższej tabeli dawkowania, niezbędne są dane dotyczące wartości klirensu kreatyniny u danego pacjenta ( $Cl_{kr}$ ) w ml/min. Wartość  $Cl_{kr}$  (ml/min) można obliczyć na podstawie stężenia kreatyniny w surowicy (mg/dl), stosując następujący wzór:

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

Dostosowanie dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek:

<b>Grupa</b>	<b>Klirens kreatyniny (ml/min)</b>	<b>Dawka i częstota podawania</b>
Prawidłowa czynność	≥ 80	1 tabletkę raz na dobę
Łagodne zaburzenia czynności	50 – 79	1 tabletkę raz na dobę
Umiarkowane zaburzenia czynności	30 – 49	1 tabletkę co 2 dni
Ciężkie zaburzenia czynności	< 30	1 tabletkę co 3 dni
Schyłkowa niewydolność nerek - pacjenci dializowani	< 10	Stosowanie leku przeciwwskazane

U dzieci i młodzieży z zaburzeniami czynności nerek dawkę należy ustalać indywidualnie na podstawie wartości klirensu nerkowego oraz masy ciała. Brak szczegółowych danych dotyczących stosowania u dzieci z zaburzeniami czynności nerek.

#### Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby:

U pacjentów wyłącznie z zaburzeniami czynności wątroby zmiana dawkowania nie jest konieczna. Dostosowanie dawkowania jest zalecane u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby i nerek (patrz powyżej „Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek”).

#### Sposób podawania

Tabletkę powlekaną należy przyjmować doustnie, połykać w całości, popijając płynem.

Tabletkę można przyjmować podczas posiłku lub niezależnie od posiłku. Zalecane jest przyjmowanie dawki leku 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 od razu 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 ekspozycji na alergeny.

Doświadczenie kliniczne dotyczące stosowania lewocetyryzyny obejmuje co najmniej 6-miesięczny okres leczenia. Doświadczenie kliniczne z zastosowaniem cetyryzyny (racemat) 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.

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek z klirensiem kreatyniny mniejszym niż 10 ml/min.

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Nie zaleca się stosowania produktu Zyx u dzieci w wieku poniżej 6 lat, ponieważ dostępna postać leku (tabletki powlekane) nie pozwala na odpowiednie dostosowanie dawki. Zaleca się stosowanie lewocetyryzyny w postaciach farmaceutycznych przeznaczonych dla dzieci.

Należy zachować szczególną ostrożność spożywając alkohol w trakcie stosowania leku (patrz punkt 4.5).

Należy zachować ostrożność u pacjentów z ryzykiem 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.

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.

Produktu nie należy stosować u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) 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); wyniki badań ze związkiem racemicznym cetyryzyny nie wykazały klinicznie istotnych niepożądanych interakcji (z antypiryną, pseudoefedryną, cymetydyną, ketokonazolem, erytromycyną, azytromycyną, glipizydem i diazepamem). Zaobserwowano niewielkie zmniejszenie klirensu cetyryzyny (16%) po podaniu wielokrotnym z teofiliną (400 mg raz na dobę); natomiast jednoczesne podawanie cetyryzyny nie zmieniło rozmieszczenia teofiliny.

W badaniu po podaniu wielokrotnym rytonawiru (600 mg dwa razy na dobę) i cetyryzyny (10 mg na dobę), ekspozycja na cetyryzynę zwiększyła się o około 40%, podczas gdy ekspozycja na rytonawir podczas jednoczesnego podawania cetyryzyny zmieniła się nieznacznie (-11%).

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

U wrażliwych pacjentów jednoczesne podawanie cetyryzyny lub lewocetyryzyny z alkoholem lub innymi substancjami hamującymi czynność OUN może spowodować dodatkowe obniżenie czujności i zdolności reagowania.

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

Brak danych klinicznych lub istnieją ograniczone dane (mniej niż 300 ciąż) dotyczące stosowania lewocetyryzyny u kobiet w ciąży. Jednak dane otrzymane z dużej liczby zastosowań cetyryzyny (racemat) 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) 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 upośledzała sprawność umysłową, zdolność reagowania lub zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych.

Jednakże, w trakcie leczenia lewocetyryzyną niektórzy pacjenci mogą odczuwać senność, zmęczenie i osłabienie. Dlatego pacjenci planujący prowadzenie pojazdów, wykonywanie potencjalnie niebezpiecznych czynności lub obsługiwanie maszyn, powinni wziąć pod uwagę swoją reakcję na ten 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, u 15,1% pacjentów w grupie przyjmującej 5 mg lewocetyryzyny, odnotowano co najmniej jedno działanie niepożądane na lek w porównaniu z 11,3% pacjentów w grupie otrzymującej placebo. 91,6% tych działań niepożądanych miało nasilenie łagodne lub umiarkowane.

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

W badaniach klinicznych z zastosowaniem lewocetyryzyny wzięło udział 935 osób, którym podawano lek w zalecanej dawce 5 mg na dobę. U 1% lub więcej pacjentów w tej grupie występowały następujące działania niepożądane po zastosowaniu lewocetyryzyny w dawce 5 mg lub placebo (często:  $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ):

<b>Działania niepożądane (zgodnie z terminologią działań niepożądanych WHO - WHOART)</b>	<b>Placebo (n = 771)</b>	<b>Lewocetyryzyna 5 mg (n = 935)</b>
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  $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), takie jak osłabienie i ból brzucha.

Występowanie działań niepożądanych o charakterze sedatywnym, takich jak: senność, zmęczenie i osłabienie, występowało 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 zgłaszane po podaniu lewocetyryzyny lub placebo, występujące z częstością 1% lub większą.

<b>Klasyfikacja układów i narządów z uwzględnieniem terminów zalecanych przez MedDRA</b>	<b>Placebo (n=83)</b>	<b>Lewocetyryzyna (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%)

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.

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

Okres po wprowadzeniu produktu do obrotu

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

- Zaburzenia układu immunologicznego:  
Częstość nieznana: nadwrażliwość, w tym anafilaksja
- Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:  
Częstość nieznana: zwiększone łaknienie
- Zaburzenia psychiczne:  
Częstość nieznana: agresja, pobudzenie, omamy, depresja, bezsenność, myśli samobójcze, koszmary senne
- Zaburzenia układu nerwowego:  
Częstość nieznana: drgawki, parestezja, zawroty głowy (pochodzenia ośrodkowego), omdlenia, drżenie, zaburzenia smaku
- Zaburzenia ucha i błędnika:  
Częstość nieznana: zawroty głowy (pochodzenia błędnikowego)

- Zaburzenia oka:  
Częstość nieznana: zaburzenia widzenia, niewyraźne widzenie, rotacyjne ruchy gałek ocznych
- Zaburzenia serca:  
Częstość nieznana: kołatanie serca, tachykardia
- Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:  
Częstość nieznana: duszność
- Zaburzenia żołądka i jelit:  
Częstość nieznana: nudności, wymioty, biegunka
- Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:  
Częstość nieznana: zapalenie wątroby
- Zaburzenia nerek i dróg moczowych:  
Częstość nieznana: bolesne lub utrudnione oddawanie moczu, zatrzymanie moczu
- Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:  
Częstość nieznana: obrzęk naczynioruchowy, trwała wysypka polekowa, świąd, wysypka, pokrzywka
- Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:  
Częstość nieznana: bóle mięśni, ból stawów
- Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:  
Częstość nieznana: obrzęk
- Badania diagnostyczne:  
Częstość nieznana: zwiększenie masy ciała, nieprawidłowe wyniki 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

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

## **4.9 Przedawkowanie**

### Objawy

W przypadku przedawkowania może wystąpić senność u osób dorosłych oraz początkowo pobudzenie i niepokój, zwłaszcza ruchowy, a następnie senność u dzieci.

### Postępowanie w przypadku przedawkowania

Nie jest znane specyficzne antidotum dla lewocetyryzyny.

W przypadku przedawkowania zalecane jest leczenie objawowe i podtrzymujące. Jeśli od przyjęcia leku upłynęło niewiele czasu, należy rozważyć płukanie żołądka. Lewocetyryzyna nie jest skutecznie usuwana za pomocą hemodializy.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

## 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwhistaminowe do stosowania ogólnego, pochodne piperazyny.

Kod ATC: R 06 AE 09

### Mechanizm działania

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

Badania wiązania z receptorami wykazały, że lewocetyryzyna ma duże powinowactwo do ludzkich receptorów histaminowych H<sub>1</sub> (K<sub>i</sub> = 3,2 nmol/l). Lewocetyryzyna ma powinowactwo dwukrotnie większe niż cetyryzyna (K<sub>i</sub> = 6,3 nmol/l). Okres półtrwania dysocjacji wiązania lewocetyryzyny z receptorami H<sub>1</sub> 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 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.

### Działanie farmakodynamiczne

Właściwości farmakodynamiczne lewocetyryzyny badano w randomizowanych badaniach kontrolowanych.

W badaniu porównującym wpływ stosowania lewocetyryzyny w dawce 5 mg, desloratydyny w dawce 5 mg oraz placebo na pohistaminowy bąbel i rumień, leczenie lewocetyryzyną powodowało istotne ograniczenie powstawania bąbla i rumienia. Działanie to było najsilniejsze w ciągu pierwszych 12 godzin i utrzymywało się przez 24 godziny; (p<0,001), w porównaniu do placebo i desloratydyny.

Początek działania lewocetyryzyny 5 mg w zakresie kontroli objawów wywołanych przez pyłki roślin obserwowano po upływie 1 godziny od przyjęcia leku w badaniach kontrolowanych placebo w modelu komory do prowokacji alergenowych.

Badania *in vitro* (komory Boydena i techniki warstw komórkowych) wykazały, że lewocetyryzyna hamuje indukowaną eotaksyną, przezsrdłbłonkową migrację eozynofików przez komórki skóry i płuc. W farmakodynamicznym eksperymentalnym badaniu *in vivo* (technika okienek skórnych) u 14 dorosłych w porównaniu z placebo, wykazano trzy główne rodzaje działań hamujących 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 kontrolowanych placebo z podwójnie ślełą próbą, przeprowadzonych u pacjentów dorosłych z sezonowym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa lub całorocznym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa, lub przewlekłym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa.

W kilku badaniach wykazano, że lewocetyryzyna w sposób istotny łagodzi objawy alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa, w tym uczucie zatkania nosa.

W trwającym 6 miesięcy badaniu klinicznym z udziałem 551 dorosłych pacjentów (z których 276 było leczonych lewocetyryzyną) z przewlekłym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa (objawy występowały 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, bez wystąpienia tachyfilaksji. W czasie trwania badania, lewocetyryzyna znacząco poprawiała jakość życia pacjentów.

W badaniu klinicznym z kontrolą placebo uczestniczyło 166 pacjentów z przewlekłą pokrzywką idiopatyczną (85 pacjentów otrzymywało placebo, a 81 pacjentów lewocetyryzynę w dawce 5 mg raz na dobę przez okres 6 tygodni). Leczenie lewocetyryzyną istotnie zmniejszyło nasilenie świądu skóry w pierwszym tygodniu oraz w całym okresie leczenia, w porównaniu z placebo. Lewocetyryzyna powodowała ponadto większą poprawę jakości życia związanej ze stanem zdrowia, ocenianej na podstawie wskaźnika wpływu dolegliwości skórnych na jakość życia (ang. Dermatology Life Quality Index), w porównaniu do placebo.

Przewlekła idiopatyczna pokrzywka była zbadana jako model zaburzeń o charakterze pokrzywki. 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.

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność lewocetyryzyny w postaci tabletek u dzieci oceniano w dwóch badaniach klinicznych z kontrolą placebo, przeprowadzonych u pacjentów w wieku od 6 do 12 lat z sezonowym lub całorocznym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa. W obu badaniach lewocetyryzyna istotnie zmniejszała stopień nasilenia objawów i poprawiała zależną od stanu zdrowia jakość życia.

Bezpieczeństwo kliniczne u dzieci w wieku poniżej 6 lat ustalono na podstawie kilku krótko- i długoterminowych badań klinicznych:

- badanie kliniczne, w którym 29 dzieci w wieku od 2 do 6 lat z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa leczono lewocetyryzyną w dawce 1,25 mg podawaną dwa razy na dobę przez 4 tygodnie
- badanie kliniczne, w którym 114 dzieci w wieku od 1 roku do 5 lat z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa lub przewlekłą pokrzywką idiopatyczną leczono lewocetyryzyną w dawce 1,25 mg podawaną dwa razy na dobę przez 2 tygodnie
- badanie kliniczne, w którym 45 dzieci w wieku od 6 do 11 miesięcy z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa lub przewlekłą pokrzywką idiopatyczną leczono lewocetyryzyną w dawce 1,25 mg podawaną raz na dobę przez 2 tygodnie
- długoterminowe (18-miesięczne) badanie kliniczne z udziałem 255 pacjentów z chorobą atopową leczonych lewocetyryzyną, będących w wieku od 12 do 24 miesięcy w momencie włączenia do badania.

Profil bezpieczeństwa był podobny do profilu obserwowanego w badaniach krótkoterminowych prowadzonych z udziałem dzieci w wieku od 1 do 5 lat.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Farmakokinetyka lewocetyryzyny jest liniowa, niezależna od dawki i czasu, o małej zmienności międzypersonalnej. Profil farmakokinetyczny jest taki sam w przypadku podania samego enancjomeru, jak w przypadku podania cetyryzyny. Podczas procesu wchłaniania i eliminacji nie dochodzi do odwrócenia chiralności.

### Wchłanianie

Po podaniu doustnym lewocetyryzyna jest szybko i w znacznym stopniu wchłaniana. Maksymalne stężenie w osoczu występuje po 0,9 godz. od podania. Stan stacjonarny jest osiągany po dwóch dniach stosowania. Stężenia maksymalne wynoszą zwykle 270 ng/ml i 308 ng/ml, odpowiednio po jednorazowym i wielokrotnym podaniu dawki 5 mg. Stopień wchłaniania nie zależy od dawki i przyjmowania posiłków, jednak maksymalne stężenie jest mniejsze i występuje później.

### Dystrybucja

Brak dostępnych danych dotyczących dystrybucji tkankowej leku 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 mc.

### Metabolizm

Przemianom metabolicznym u ludzi podlega mniej niż 14% dawki lewocetyryzyny, dlatego różnice wynikające z genetycznego polimorfizmu lub równoczesnego przyjmowania inhibitorów enzymatycznych uważa się za mało istotne. Metabolizm następuje poprzez utlenianie pierścieni aromatycznych, N- i O-dealkilację oraz sprzęganie z tauryną. Reakcje dealkilacji przebiegają głównie z udziałem izoenzymu CYP 3A4, a utlenianie pierścieni aromatycznych z udziałem wielu niezidentyfikowanych izoform CYP. Lewocetyryzyna w stężeniach znacznie większych niż stężenia 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 słaby metabolizm i brak możliwości hamowania metabolizmu, interakcje lewocetyryzyny z innymi substancjami są mało prawdopodobne.

### Eliminacja

Okres półtrwania w osoczu u osób dorosłych wynosi  $7,9 \pm 1,9$  godzin.

Średni pozorny klirens całkowity wynosi 0,63 ml/min/kg mc. Lewocetyryzyna i jej metabolity wydalane są głównie z moczem, średnio 85,4% dawki. Z kałem wydalane jest jedynie 12,9% dawki. Lewocetyryzyna wydalana jest zarówno w wyniku przesączania kłębuszkowego, jak i aktywnego wydzielania kanalikowego.

### Specjalne grupy pacjentów

#### *Zaburzenia czynności nerek*

Pozorny klirens lewocetyryzyny z organizmu zależy od klirensu kreatyniny. Dlatego 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 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 badania oceniającego farmakokinetykę u dzieci, w którym 14 dzieciom w wieku od 6 do 11 lat, o masie ciała od 20 do 40 kg podawano doustnie lewocetyryzynę w pojedynczej dawce 5 mg, wykazały w porównaniu krzyżowym, że wartości  $C_{max}$  i AUC były około 2-krotnie większe niż u zdrowych dorosłych ochotników. Średnie stężenie maksymalne ( $C_{max}$ ) wynosiło 450 ng/ml i było osiąganym średnio po 1,2 godziny; znormalizowany względem masy ciała klirens całkowity był o 30% większy, a okres półtrwania eliminacji był o 24% krótszy u dzieci niż u osób dorosłych. Nie przeprowadzono badań farmakokinetycznych u dzieci w wieku poniżej 6 lat. Przeprowadzono retrospektywną analizę farmakokinetyczną w populacji 323 pacjentów (181 dzieci w wieku od 1 do 5 lat, 18 dzieci w wieku od 6 do 11 lat i 124 dorosłych w wieku od 18 do 55 lat), którzy otrzymywali lewocetyryzynę w dawce pojedynczej lub w dawkach wielokrotnych od 1,25 mg do 30 mg. Uzyskane z tej analizy dane 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 dotyczące farmakokinetyki u osób w podeszłym wieku są ograniczone. Po wielokrotnym podaniu doustnym lewocetyryzyny w dawce 30 mg raz na dobę dziewięciu pacjentom w podeszłym wieku (65–74 lat) przez okres 6 dni, klirens całkowity był o około 33% mniejszy niż u młodszych dorosłych. Wykazano, że rozkład cetyryzyny (racematu) jest zależny raczej od czynności nerek niż od wieku. Zależność ta dotyczy również lewocetyryzyny, ponieważ zarówno lewocetyryzyna, jak i cetyryzyna są wydalane głównie z moczem. Dlatego u pacjentów w podeszłym wieku dawkę lewocetyryzyny należy dostosować do czynności nerek.

#### *Płeć*

Poddano ocenie potencjalną zależność farmakokinetyki leku od płci (badanie z udziałem 77 pacjentów: 40 mężczyzn i 37 kobiet). Okres półtrwania był nieznacznie krótszy u kobiet ( $7,08 \pm 1,72$  godziny) niż u mężczyzn ( $8,62 \pm 1,84$  godziny); jednak wydaje się, że klirens po podaniu doustnym dawki dostosowanej do masy ciała u kobiet ( $0,67 \pm 0,16$  ml/min/kg mc.) jest porównywalny z klirensem u mężczyzn ( $0,59 \pm 0,12$  ml/min/kg mc.). U mężczyzn i kobiet z prawidłową czynnością nerek stosuje się takie same dawki dobowe, z zachowaniem takich samych odstępów pomiędzy dawkami.

#### *Rasa*

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

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

Nie badano farmakokinetyki lewocetyryzyny u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. U pacjentów z przewlekłymi chorobami wątroby (wątrobowokomórkowymi, cholestatycznymi lub z żółciową marskością wątroby), którym podawano 10 lub 20 mg cetyryzyny (racematu) w dawce pojedynczej, obserwowano wydłużenie okresu półtrwania o 50% przy jednoczesnym zmniejszeniu klirensu o 40% w porównaniu ze zdrowymi osobami.

#### Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne:

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

Badania EKG nie wykazały znaczącego wpływu lewocetyryzyny na długość odstępu QT.

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

Dane niekliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego i toksycznego wpływu na reprodukcję, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla ludzi.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Rdzeń tabletki:

Laktoza jednowodna  
Celuloza mikrokrystaliczna  
Krzemionka koloidalna bezwodna  
Magnezu stearynian

#### Otoczka:

Hypromeloza  
Tytanu dwutlenek (E171)  
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 światłem.

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

Blister Aluminium/Aluminium lub blister perforowany Aluminium/Aluminium w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowań: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 40, 50, 56, 60, 84, 100 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Bez specjalnych wymagań.

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

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

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

Pozwolenie nr 16470

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15.02.2010 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 27.07.2015

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

14.01.2019