

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Xyzal, 5 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 5 mg lewocetyryzyny dichlorowodoru (*Levocetirizini dihydrochloridum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

każda tabletki zawiera 63,50 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana.

Białe lub prawie białe, owalne tabletki powlekane z logo Y na jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Xyzal, 5 mg, tabletki powlekane jest wskazany w objawowym leczeniu alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa (w tym przewlekłego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa) i pokrzywki u dorosłych i dzieci w wieku od 6 lat.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli i młodzież w wieku 12 lat i powyżej:

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

Osoby w podeszłym wieku

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

Zaburzenia czynności nerek

Odstępy pomiędzy kolejnymi dawkami muszą być ustalone indywidualnie w zależności od stopnia wydolności nerek. Dawkowanie należy zmodyfikować zgodnie z poniższą tabelą. W celu skorzystania z tabeli dawkowania należy obliczyć klirens kreatyniny (Cl_{kr}) w ml/min. Klirens kreatyniny (ml/min) można obliczyć znając stężenia kreatyniny w surowicy krwi (mg/dl) i stosując następujący wzór:

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

Dostosowanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek:

Grupa	Klirens kreatyniny (ml/min)	Dawka i częstość podawania
Prawidłowa czynność nerek	≥ 80	1 tabletką raz na dobę
Lekkie zaburzenia czynności nerek	50 – 79	1 tabletką raz na dobę
Umiarkowane zaburzenia czynności nerek	30 – 49	1 tabletką co drugi dzień
Ciężkie zaburzenia czynności nerek	< 30	1 tabletką co trzeci dzień
Schyłkowa niewydolność nerek - pacjenci dializowani	< 10	Lek przeciwwskazany

U dzieci i młodzieży z zaburzeniami czynności nerek dawkę należy dostosować indywidualnie po uwzględnieniu klirensu nerkowego i masy ciała pacjenta. Brak szczegółowych danych dotyczących stosowania leku u dzieci z zaburzeniami czynności nerek.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

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

Dzieci i młodzież

Dzieci w wieku od 6 do 12 lat:

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

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

Sposób podawania

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

Czas trwania leczenia:

Okresowe alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa (objawy występujące rzadziej niż cztery dni w tygodniu lub utrzymujące się krócej niż cztery tygodnie w ciągu roku) należy leczyć zgodnie z przebiegiem choroby; leczenie można przerwać 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.

Ciężkie zaburzenia czynności nerek z klirensiem kreatyniny mniejszym niż 10 ml/min.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Należy zachować ostrożność podczas przyjmowania leku jednocześnie z alkoholem (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.

Produktu nie należy stosować u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

W przypadku przerwania stosowania lewocetyryzyny możliwe jest wystąpienie świądu, nawet jeśli objawy te nie występowały przed rozpoczęciem leczenia. Te objawy mogą ustąpić samoistnie. W niektórych przypadkach objawy mogą być intensywne i może być konieczne wznowienie leczenia. Objawy powinny ustąpić po wznowieniu leczenia.

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się podawania produktu w postaci tabletek powlekanych dzieciom w wieku poniżej 6 lat, ponieważ nie jest możliwe odpowiednie dostosowanie dawki w przypadku tej postaci produktu. Zaleca się stosowanie produktów lewocetyryzyny w postaciach farmaceutycznych przeznaczonych dla dzieci.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji lewocetyryzyny (w tym badań z induktorami CYP3A4); badania z zastosowaniem cetyryzyny (racematu) nie wykazały istotnych klinicznie niepożądanych interakcji (z antypiryną, azytromycyną, cymetydyną, diazepamem, erytromycyną, glipizydem, ketokonazolem i pseudoefedryną). W badaniu, w którym cetyryzynę podawano wielokrotnie z teofiliną (400 mg raz na dobę), zaobserwowano niewielkie zmniejszenie klirensu cetyryzyny (16%); natomiast jednoczesne podawanie cetyryzyny nie wpływało na ekspozycję na teofilinę.

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 z pokarmem nie zmniejsza stopnia wchłaniania lewocetyryzyny, 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

Ciąża

Brak danych lub istnieją ograniczone dane (mniej niż 300 ciąż) dotyczące stosowania lewocetyryzyny u kobiet w ciąży. Jednak dane otrzymane z dużej liczby zastosowań cetyryzyny (racemat) 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 osłabiała koncentrację uwagi, zdolność reagowania lub zdolność prowadzenia pojazdów. Jednakże niektórzy pacjenci mogą odczuwać senność, zmęczenie i osłabienie podczas leczenia lewocetyryzyną. Dlatego pacjenci zamierzający prowadzić pojazdy, wykonywać potencjalnie niebezpieczne czynności lub obsługiwać maszyny, powinni wziąć pod uwagę swoją reakcję na produkt leczniczy.

4.8 Działania niepożądane

Badania kliniczne

Dorośli i młodzież w wieku powyżej 12 lat:

W badaniach klinicznych z udziałem kobiet i mężczyzn w wieku od 12 do 71 lat wystąpiło co najmniej jedno działanie niepożądane u 15,1% pacjentów w grupie otrzymującej lewocetyryzynę w dawce 5 mg, w porównaniu z 11,3% pacjentów z grupy otrzymującej 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% (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 uczestniczyło 935 osób, którym podawano produkt leczniczy w zalecanej dawce 5 mg na dobę. W tej grupie zgłaszano 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 (zgodnie z terminologią działań niepożądanych 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 także działania niepożądane występujące niezbyt często (niezbyt często $\geq 1/1000$ do $< 1/100$), takie jak osłabienie lub bóle brzucha.

Przypadki sedatywnych działań niepożądanych, takich 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 zgłaszane po podaniu lewocetyryzyny lub placebo, występujące z częstością 1% lub większą.

Klasyfikacja układów i narządów z uwzględnieniem terminów zalecanych przez MedDRA	Placebo (n=83)	Lewocetyryzyna (n=159)
Zaburzenia żołądka i jelit		
Biegunka	0	3 (1,9%)
Wymioty	1 (1,2%)	1 (0,6%)
Zaparcia	0	2 (1,3%)
Zaburzenia układu nerwowego		
Senność	2 (2,4%)	3 (1,9%)
Zaburzenia psychiczne		
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 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 naczyńnioruchowy, trwałe wyprysk polekowy, 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 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, fax: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

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

Postępowanie w przypadku przedawkowania

Nie jest znane specyficzne antidotum dla lewocetyryzyny.

W przypadku przedawkowania zaleca się leczenie objawowe lub podtrzymujące. Jeśli od przyjęcia produktu leczniczego upłynęło niewiele czasu, można rozważyć płukanie żołądka. Lewocetyryzyna nie jest skutecznie usuwana za pomocą hemodializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Mechanizm działania

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

Badania dotyczące wiązania z receptorami wykazały, że lewocetyryzyna ma duże powinowactwo do receptorów H₁ u ludzi (K_i = 3,2 nmol/l). Lewocetyryzyna ma dwukrotnie większe powinowactwo niż cetyryzyna (K_i = 6,3 nmol/l). Okres półtrwania procesu odłączania lewocetyryzyny od receptorów H₁ wynosi 115 ± 38 min.

Po 4 godzinach od jednorazowego podania stwierdzono zablokowanie receptorów przez lewocetyryzynę w 90%, a po 24 godzinach w 57%.

Badania farmakodynamiczne 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

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

W badaniu porównującym wpływ stosowania lewocetyryzyny w dawce 5 mg, desloratadyny w dawce 5 mg i placebo na pohistaminowy bąbel i rumień, leczenie lewocetyryzną powodowało istotne hamowanie powstawania bąbla i rumienia – działanie to było najsilniejsze w ciągu pierwszych 12 godzin i utrzymywało się przez 24 godziny, ($p < 0,001$) w porównaniu z placebo i desloratadyną.

W badaniach klinicznych z grupą kontrolną placebo, w modelu z użyciem komory prowokacyjnej początek działania lewocetyryzyny w dawce 5 mg w łagodzeniu objawów wywołanych ekspozycją na pyłki obserwowano po 1 godzinie od przyjęcia leku.

Badania *in vitro* (komory Boydena i linie komórkowe) wykazały, że lewocetyryzyna hamuje indukowaną przez eotaksynę przezsrodbłonkową 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 kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

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 lewocetyryzną) 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 czas trwania badania lewocetyryzyna istotnie poprawiała jakość życia pacjentów.

W badaniu klinicznym z grupą kontrolną placebo, w którym uczestniczyło 166 pacjentów z przewlekłą pokrzywką idiopatyczną, 85 pacjentów przyjmowało placebo, a 81 lewocetyryzynę w dawce 5 mg raz na dobę przez 6 tygodni. Leczenie lewocetyryzną w porównaniu z placebo powodowało istotne zmniejszenie nasilenia świądu w pierwszym tygodniu oraz w całym okresie leczenia. Stosowanie lewocetyryzyny w porównaniu z placebo powodowało także większą poprawę zależnej od stanu zdrowia jakości życia pacjentów, ocenianej na podstawie wskaźnika wpływu dolegliwości skórnych na jakość życia (ang. Dermatology Life Quality Index).

Przewlekła idiopatyczna pokrzywka była badana jako model zaburzeń pokrzywkowych. Ponieważ uwalnianie histaminy jest czynnikiem związanym z występowaniem pokrzywki można oczekiwać, że lewocetyryzyna będzie skuteczna w łagodzeniu objawów innych rodzajów pokrzywek, nie tylko przewlekłej idiopatycznej pokrzywki.

W zapisach EKG nie wykazano znaczącego wpływu lewocetyryzyny na odstęp QT.

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność lewocetytryzyny w postaci tabletek u dzieci oceniano w dwóch badaniach klinicznych z grupą kontrolną placebo, w których uczestniczyli pacjenci w wieku od 6 do 12 lat z sezonowym i całorocznym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa. W obydwu badaniach lewocetytryzyna znacząco łagodziła objawy i poprawiała zależną od stanu zdrowia jakość życia pacjentów.

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 lewocetytryzyną 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 lewocetytryzyną 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 lewocetytryzyną 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 lewocetytryzyną, 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 lewocetytryzyny 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 cetytryzyny. Podczas procesu wchłaniania i eliminacji nie dochodzi do odwrócenia chiralności.

Wchłanianie

Po podaniu doustnym lewocetytryzyna wchłania się szybko i w znacznym stopniu. Maksymalne stężenie w osoczu występuje 0,9 h po podaniu. Stan stacjonarny jest osiągnięty po dwóch dniach. 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 tkankowej dystrybucji lewocetytryzyny u ludzi i przenikania lewocetytryzyny przez barierę krew-mózg. U szczurów i psów największe stężenia leku stwierdzono w wątrobie i nerkach, najmniejsze w kompartmentcie ośrodkowego układu nerwowego.

U ludzi lewocetytryzyna w 90% wiąże się z białkami osocza. Dystrybucja lewocetytryzyny jest ograniczona, ponieważ jej objętość dystrybucji wynosi 0,4 l/kg.

Biotransformacja

U ludzi metabolizowane jest mniej niż 14% dawki lewocetytryzyny, 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 sprzężanie z tauryną. Reakcje dealkilacji przebiegają głównie z udziałem CYP 3A4, natomiast utlenianie pierścienia aromatycznego przebiega z udziałem licznych i (lub) niezidentyfikowanych izoform CYP. Lewocetytryzyna 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.

Ze względu na słaby metabolizm i brak możliwości hamowania metabolizmu, wzajemne interakcje lewocetytryzyny z innymi substancjami są mało prawdopodobne.

Eliminacja

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

Specjalne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Pozorny klirens lewocetyryzyny zależy od klirensu kreatyniny. Dlatego u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek zaleca się dostosowanie odstępów pomiędzy 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 wydalone 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 związków 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 wywołane przez histaminę nie jest związany ze stężeniem leku w osoczu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń:

Celuloza mikrokrystaliczna

Laktoza jednowodna

Krzemionka koloidalna bezwodna

Magnezu stearynian

Otoczka:

Opadry Y-1-7000 w skład, której wchodzi:

Hypromeloza (E 464)

Tytanu dwutlenek (E 171)

Makrogol 400

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

4 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister Aluminium/OPA/Aluminium/PVC w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań: 1, 2, 4, 5, 7, 10, 2 × 10, 10 × 10, 14, 15, 20, 21, 28, 30, 40, 50, 60, 70, 90, 100.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

VEDIM Sp. z o.o.
ul. Z. Herberta 8
00-380 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

11895

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28 października 2005
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 21 sierpnia 2009 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

09/10/2018