

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Alcetyr, 5 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 5 mg lewocetyryzyny dichlorowodoru.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: 70 mg laktozy jednowodnej w tabletki powlekanej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana.

Białe lub prawie białe, dwuwypukłe, owalne tabletki powlekane obustronnie wypukłe z oznaczeniem „5” po jednej stronie i gładkie po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

Alcetyr jest wskazany dla dorosłych, młodzieży 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 dobową wynosi 5 mg (1 tabletki powlekana).

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek zaleca się modyfikację dawki (patrz poniżej: Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek).

Dzieci

Dzieci w wieku od 6 do 12 lat:

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

U dzieci w wieku od 2 do 6 lat dostosowanie dawki nie jest możliwe przy zastosowaniu leku w postaci tabletek powlekanych. Zaleca się użycie lewocetyryzyny w postaci przeznaczonej dla dzieci. Nie zaleca się stosowania lewocetyryzyny u niemowląt i dzieci w wieku poniżej 2 lat ze względu na brak danych dotyczących stosowania w tej grupie pacjentów.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Odstępy pomiędzy kolejnymi dawkami muszą być ustalone indywidualnie w zależności od wydolności nerek. Dawkowanie należy ustalić zgodnie z poniższą tabelą. Aby skorzystać z tabeli dawkowania, należy obliczyć klirens kreatyniny (Cl_{kr}) wyrażony w ml/min. Klirens kreatyniny (ml/min) można obliczyć na podstawie stężenia kreatyniny w surowicy krwi (mg/dl) posługując się następującym wzorem:

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

Dostosowanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek:

Grupa	Klirens kreatyniny (ml/min)	Dawkowanie i częstość podawania
Prawidłowa czynność nerek	≥ 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 niewydolność nerek - pacjenci poddawani dializie	< 10	Lek przeciwwskazany

U dzieci i młodzieży z zaburzeniami czynności nerek dawka musi być ustalana indywidualnie, na podstawie wartości klirensu nerkowego pacjenta oraz jego masy ciała. Brak szczegółowych danych dotyczących stosowania leku u dzieci z zaburzeniami czynności nerek.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Nie ma konieczności zmiany dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby i nerek zaleca się modyfikację dawki (patrz powyżej: Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek).

Czas trwania leczenia

Sezonowe alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa (objawy przez < 4 dni w tygodniu lub utrzymujące się krócej niż 4 tygodnie) należy leczyć zgodnie z przebiegiem i historią choroby; leczenie można przerwać zaraz po ustąpieniu objawów i podjąć ponownie, kiedy objawy powrócą. W przypadku przewlekłego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa (objawy przez > 4 dni w tygodniu i utrzymujące się dłużej niż 4 tygodnie) można zaproponować przedłużone leczenie w okresie ekspozycji na alergeny.

Doświadczenie kliniczne dotyczące stosowania lewocetytryzyny w dawce 5 mg w postaci tabletek powlekanych obejmuje 6-miesięczny okres leczenia. Doświadczenie kliniczne z zastosowaniem racematu w przewlekłej pokrzywce i przewlekłym alergicznym zapaleniu błony śluzowej nosa obejmuje okres do jednego roku.

Sposób podawania

Wyłącznie do podawania doustnego.

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

4.3 Przeciwwskazania

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

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

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

Należy zachować ostrożność u pacjentów z padaczką oraz u pacjentów z ryzykiem wystąpienia drgawek, ponieważ lewocetyryzyna może powodować nasilenie napadów padaczkowych.

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

Pacjenci z rzadko występującymi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z 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. Objawy te mogą ustąpić samoistnie. W niektórych przypadkach objawy mogą być intensywne i może być konieczne wznowienie leczenia. Objawy powinny ustąpić po wznowieniu leczenia.

Dzieci

Nie zaleca się stosowania lewocetyryzyny w postaci tabletek powlekanych u dzieci w wieku poniżej 6 lat, ponieważ ta postać nie pozwala na właściwe dostosowanie dawki. Zaleca się stosowanie 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 induktorami CYP3A4); badania z racematem cetyryzyny nie wykazały istotnych klinicznie niepożądanych interakcji (z antypiryną, pseudoefedryną, cymetydyną, ketokonazolem, erytromycyną, azytromycyną, glipizydem i diazepamem). W badaniu po podaniu wielokrotnym cetyryzyny z teofiliną (400 mg raz na dobę) obserwowano niewielkie zmniejszenie klirensu cetyryzyny (16%); podczas gdy jednoczesne podawanie cetyryzyny nie wpływało na klirens teofiliny.

W badaniu po podaniu wielokrotnym rytonawiru (600 mg dwa razy na dobę) i cetyryzyny (10 mg na dobę), stopień narażenia na działanie cetyryzyny był zwiększony o około 40%, podczas gdy ekspozycja na rytonawir została nieco zmieniona (-11%), pod wpływem jednoczesnego podawania cetyryzyny.

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

U pacjentów wrażliwych podawanie cetyryzyny lub lewocetyryzyny jednocześnie z alkoholem lub innymi substancjami hamującymi czynność OUN może wpływać na obniżenie czujności i zdolności reagowania.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane (mniej niż 300 kobiet w ciąży) dotyczące stosowania lewocetyryzyny u kobiet w okresie ciąży. Dane otrzymane z dużej liczby (ponad 1000 kobiet w ciąży) zastosowań cetyryzyny (racemat) w okresie ciąży 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 płodu, przebieg porodu i 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 prawdopodobne jest, że lewocetyryzyna przenika do mleka u ludzi. U niemowląt karmionych piersią mogą wystąpić działania niepożądane związane z lewocetyryzyną. Należy zachować ostrożność, przepisując lewocetyryzynę kobietom karmiącym piersią.

Płodność

Brak danych klinicznych dotyczących lewocetytryzyny.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Porównawcze badania kliniczne nie wykazały, aby lewocetytryzyna w zalecanych dawkach osłabiała koncentrację uwagi, zdolność reagowania lub zdolność prowadzenia pojazdów. Niemniej jednak u niektórych pacjentów może wystąpić senność, zmęczenie i osłabienie podczas leczenia lewocetytryzyną. Dlatego też pacjenci, którzy zamierzają prowadzić pojazdy, wykonują potencjalnie niebezpieczne czynności lub obsługują maszyny, powinni wziąć pod uwagę swoją reakcję na produkt leczniczy.

4.8 Działania niepożądane

Badania kliniczne

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

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

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

Działania niepożądane wg WHO (wg WHOART)	Placebo (n = 771)	Lewocetytryzyna 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 lewocetytryzyny 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 lewocetytryzynę w dawce odpowiednio 1,25 mg na dobę przez 2 tygodnie oraz 1,25 mg dwa razy na dobę. Poniżej przedstawiono działania niepożądane występujące po zastosowaniu lewocetytryzyny lub placebo z częstością 1% lub większą.

Klasyfikacja układów i narządów z uwzględnieniem terminów zalecanych przez MedDRA	Placebo (n=83)	Lewocetytryzyna (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 leku do obrotu

Działania niepożądane z doświadczeń po wprowadzeniu leku do obrotu uszeregowano zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz według częstości występowania. Częstość została zdefiniowana w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

- Zaburzenia układu immunologicznego:
Częstość nieznana: nadwrażliwość, w tym anafilaksja
- Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:
Częstość nieznana: wzmożony apetyt
- Zaburzenia psychiczne:
Częstość nieznana: agresja, pobudzenie, omamy, depresja, bezsenność, myśli samobójcze, koszmary senne
- Zaburzenia układu nerwowego:
Częstość nieznana: drgawki, parestezja, zawroty głowy (pochodzenia ośrodkowego), omdlenie, drżenia, 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, trwałe wykwity polekowe, świąd, wysypka, pokrzywka
- Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:
Częstość nieznana: ból 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.: (22) 49 21 301, faks: (22) 49 21 309, Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

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

Postępowanie po przedawkowaniu

Nie jest znana specyficzna odtrutka dla lewocetyryzyny.

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwhistaminowe do stosowania ogólnego, pochodne piperazyny; kod ATC: R06AE09.

Mechanizm działania

Lewocetyryzyna, (R)-enancjomer cetyryzyny, jest silnym i wybiórczym antagonistą obwodowych receptorów H_1 .

Badania wiązania z receptorami wykazały, że lewocetyryzyna ma duże powinowactwo do ludzkich receptorów H_1 ($K_i = 3,2 \text{ nmol/l}$). Lewocetyryzyna ma powinowactwo dwukrotnie większe niż cetyryzyna ($K_i = 6,3 \text{ nmol/l}$). Okres półtrwania dysocjacji wiązania lewocetyryzyny z receptorami H_1 wynosi $115 \pm 38 \text{ min}$. Po podaniu jednorazowym lewocetyryzyna wykazuje zablokowanie receptorów w 90% po 4 godzinach, a w 57% po 24 godzinach.

Działanie farmakodynamiczne

Badania farmakodynamiczne z udziałem zdrowych ochotników wykazały, że działanie lewocetyryzyny w dawce równej połowie dawki cetyryzyny jest porównywalne do działania cetyryzyny, zarówno na skórę, jak i na błonę śluzową nosa.

Właściwości farmakodynamiczne lewocetyryzyny oceniano w randomizowanych badaniach przeprowadzonych z grupą kontrolną:

W badaniu, w którym porównywano wpływ lewocetyryzyny w dawce 5 mg, desloratadyny w dawce 5 mg i placebo na bąbel i rumień indukowany histaminą, leczenie lewocetyryzyną powodowało istotne zmniejszenie powstawania bąbla i zaczerwienienia; a działanie to było najsilniejsze w ciągu pierwszych 12 godzin i utrzymywało się przez 24 godziny, ($p < 0,001$) - w porównaniu z placebo i desloratadyną.

Początek działania lewocetyryzyny w dawce 5 mg w łagodzeniu objawów wywołanych ekspozycją na pyłki obserwowano po 1 godzinie od podania leku w kontrolowanych placebo badaniach w modelu z zastosowaniem komory do prowokacji alergenowej.

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

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 leczonych lewocetyryzyną) z przewlekłym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa (objawy utrzymywały się przez 4 dni w tygodniu, przez co najmniej 4 kolejne tygodnie) i uczulonych na roztocza kurzu domowego i pyłki traw wykazano, że lewocetyryzyna w dawce 5 mg była klinicznie i statystycznie istotnie bardziej skuteczna niż placebo w łagodzeniu wszystkich objawów alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa przez cały czas trwania badania; nie występowało zjawisko tachyfilaksji. Przez cały czas trwania badania lewocetyryzyna znacząco poprawiała jakość życia pacjentów.

W kontrolowanym placebo badaniu klinicznym, w którym uczestniczyło 166 pacjentów z przewlekłą pokrzywką idiopatyczną, 85 pacjentów otrzymywało placebo i 81 pacjentów otrzymywało lewocetyryzynę w dawce 5 mg raz na dobę przez okres ponad 6 tygodni. Leczenie lewocetyryzyną powodowało znaczące zmniejszenie nasilenia świądu w pierwszym tygodniu i przez cały okres leczenia w porównaniu do placebo. Lewocetyryzyna w porównaniu z placebo powodowała również większą poprawę związanej ze zdrowiem jakości życia, ocenianą za pomocą Wskaźnika Jakości Życia w Chorobach Dermatologicznych (ang. Dermatology Life Quality Index).

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

W zapisach EKG nie stwierdzono istotnego wpływu lewocetyryzyny na odstęp QT.

Dzieci i młodzież

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania lewocetyryzyny w postaci tabletek u dzieci badano w dwóch kontrolowanych placebo badaniach klinicznych, w których uczestniczyli pacjenci w wieku 6 do 12 lat, z sezonowym i całorocznym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa. W obu badaniach, lewocetyryzyna znacząco łagodziła objawy i poprawiała jakość życia pacjentów zależną od ich stanu zdrowia.

U dzieci w wieku poniżej 6 lat, bezpieczeństwo kliniczne ustalono w kilku krótko- i długoterminowych badaniach terapeutycznych:

- jedno badanie kliniczne, w którym 29 dzieci w wieku od 2 do 6 lat z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa było leczonych lewocetyryzyną w dawce 1,25 mg dwa razy na dobę przez 4 tygodnie
- jedno badanie kliniczne, w którym 114 dzieci w wieku od 1 do 5 lat z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa lub przewlekłą pokrzywką idiopatyczną było leczonych lewocetyryzyną w dawce 1,25 mg dwa razy na dobę przez 2 tygodnie

- jedno badanie kliniczne, w którym 45 dzieci w wieku od 6 do 11 miesięcy z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa lub przewlekłą pokrzywką idiopatyczną było leczonych lewocetyryzyną w dawce 1,25 mg raz na dobę przez 2 tygodnie
- jedno długoterminowe (18 miesięcy) badanie kliniczne z udziałem 255 leczonych lewocetyryzyną dzieci z atopią w wieku od 12 do 24 miesięcy w momencie włączenia do badania.

Profil bezpieczeństwa był podobny do obserwowanego w krótkoterminowych badaniach przeprowadzonych u dzieci w wieku 1 do 5 lat.

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 po 0,9 godziny od podania. Stan stacjonarny jest osiągany po dwóch dniach. Stężenie maksymalne wynosi zwykle 270 ng/ml i 308 ng/ml, odpowiednio po jednorazowym i wielokrotnym podaniu dawki 5 mg. Stopień wchłaniania nie jest zależny od dawki ani od przyjmowania pokarmu, ale pokarm zmniejsza wartość maksymalnego stężenia leku i opóźnia jego osiągnięcie.

Dystrybucja

Brak danych dotyczących dystrybucji tkankowej u ludzi i przenikania lewocetyryzyny przez barierę krew-mózg. U szczurów i psów największe stężenia leku stwierdzono w nerkach i wątrobie, najmniejsze w kompartmentcie ośrodkowego układu nerwowego.

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

Metabolizm

U ludzi metabolizowane jest mniej niż 14% dawki lewocetyryzyny, dlatego różnice wynikające z polimorfizmu genetycznego lub równoczesnego przyjmowania inhibitorów enzymatycznych uważa się za mało istotne. Szlaki metaboliczne obejmują: utlenianie pierścienia aromatycznego, N- i O-dealkilację oraz sprzęganie z tauryną. Reakcje dealkilacji przebiegają głównie z udziałem cytochromu CYP 3A4, podczas gdy utlenianie pierścienia aromatycznego przebiega z udziałem licznych i (lub) niezidentyfikowanych izoform CYP. Lewocetyryzyna w stężeniach znacznie większych niż stężenia maksymalne występujące po podaniu dawki doustnej 5 mg nie miała wpływu na aktywność izoenzymów CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 i 3A4.

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

Eliminacja

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

Zaburzenia czynności nerek

Pozorny klirens lewocetyryzyny z organizmu zależy od klirensu kreatyniny. Dlatego u pacjentów z umiarkowanym i ciężkim zaburzeniem czynności nerek zaleca się dostosowanie przerw pomiędzy dawkami lewocetyryzyny w zależności od klirensu kreatyniny. U osób ze schyłkową niewydolnością nerek z bezmoczem, całkowity klirens leku z organizmu jest zmniejszony o około 80% w porównaniu

z osobami zdrowymi. Ilość lewocetyryzyny usunięta w czasie standardowego czterogodzinnego zabiegu hemodializy wynosiła <10%.

Dzieci i młodzież

Dane z badań farmakokinetycznych u dzieci po doustnym podaniu pojedynczej dawki 5 mg lewocetyryzyny u 14 dzieci w wieku od 6 do 11 lat, o masie ciała od 20 do 40 kg pokazują, że wartości $C_{\max}$ i AUC są około 2-krotnie większe niż notowane u zdrowych dorosłych w badaniu porównawczym. Średnia wartość $C_{\max}$ wynosiła 450 ng/ml i występowała w średnio po 1,2 godziny; po uwzględnieniu masy ciała całkowity klirens był o 30% większy, a okres półtrwania o 24% krótszy w populacji dzieci w porównaniu do pacjentów dorosłych. Dedykowane badania farmakokinetyczne nie były prowadzone u dzieci w wieku poniżej 6 lat. Dokonano retrospektywnej analizy właściwości farmakokinetycznych u 323 osób (181 dzieci w wieku od 1 do 5 lat, 18 dzieci w wieku od 6 do 11 lat oraz 124 pacjentów dorosłych w wieku od 18 do 55 lat), którzy otrzymywali pojedyncze lub wielokrotne dawki lewocetyryzyny w zakresie od 1,25 mg do 30 mg. Dane uzyskane z tej analizy wskazują, że po podaniu 1,25 mg raz na dobę dzieciom w wieku od 6 miesięcy do 5 lat oczekuje się stężeń leku w osoczu podobnych do tych uzyskiwanych u dorosłych otrzymujących dawkę 5 mg raz na dobę.

Pacjenci w podeszłym wieku

Dostępne są ograniczone dane farmakokinetyczne dotyczące pacjentów w podeszłym wieku. Po wielokrotnym doustnym podawaniu 30 mg lewocetyryzyny przez 6 dni u 9 osób w podeszłym wieku (65 do 74 lat) całkowity klirens był około 33% niższy w porównaniu do młodszych dorosłych. Wykazano, że dyspozycja racemicznej cetyryzyny jest zależna od czynności nerek, a nie od wieku. To stwierdzenie odnosiłoby się również do lewocetyryzyny, ponieważ zarówno lewocetyryzyna jak i cetyryzyna są wydalane głównie z moczem. Dlatego u pacjentów w podeszłym wieku dawkę lewocetyryzyny należy dostosować zgodnie z parametrami czynności nerek.

Płeć

Wyniki farmakokinetyki u 77 pacjentów (40 mężczyzn, 37 kobiet) oceniano pod względem wpływu płci. Okres półtrwania był nieco krótszy u kobiet ($7,08 \pm 1,72$ h) niż u mężczyzn ($8,62 \pm 1,84$ h); jednak u kobiet klirens po podaniu doustnym dawki dostosowanej do masy ciała ($0,67 \pm 0,16$ ml/min/kg mc.) wydaje się być porównywalny ze stwierdzanym u mężczyzn ($0,59 \pm 0,12$ ml/min/kg mc.). U kobiet i mężczyzn z prawidłową czynnością nerek stosuje się takie same dawki dobowe oraz takie same przerwy między dawkami.

Rasa

Nie badano wpływu rasy na lewocetyryzynę. Ponieważ lewocetyryzyna jest wydalana głównie z moczem i nie istnieją żadne istotne różnice rasowe w klirensie kreatyniny, nie są spodziewane różnice pomiędzy rasami we właściwościach farmakokinetycznych lewocetyryzyny. Nie obserwowano różnic zależnych od rasy w kinetyce racemicznej cetyryzyny.

Zaburzenia czynności wątroby

Farmakokinetyka lewocetyryzyny u osób z zaburzeniami czynności wątroby nie została zbadana. U pacjentów z przewlekłymi chorobami wątroby (wątrobowokomórkowa, cholestatyczna i żółciowa marskość wątroby), którym podawano 10 lub 20 mg racemicznego związku cetyryzyny w pojedynczej dawce, wystąpiło 50% zwiększenie okresu półtrwania oraz 40% zmniejszenie klirensu w porównaniu do osób zdrowych.

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

Działanie na reakcje skórne wywołane histaminą nie było związane ze stężeniami 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 tabletki:

Laktoza jednowodna

Celuloza mikrokrystaliczna

Krzemionka koloidalna bezwodna

Magnezu stearynian

Otoczka tabletki:

Hypromeloza (15 cP)

Tytanu dwutlenek (E 171)

Talk

Makrogol 400

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących warunków przechowywania leku.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister PVC/PVDC/Aluminium, w tekturowym pudełku.

Opakowanie zawiera 28 tabletek powlekanych.

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

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Artespharm Sp. z o.o.

ul. Solec 81 B, lok. A-51,

00-382 Warszawa, Polska

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

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