

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zenaro, 5 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda tabletki powlekana zawiera 64,12 mg laktozy (jednowodnej) oraz maksymalnie 0,04 mg sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana

Prawie białe, podłużne, obustronnie wypukłe tabletki powlekane z wytłoczoną literą „e” na jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Objawowe leczenie alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa (w tym przewlekłego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa) i pokrzywki u dorosłych, młodzieży 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 to 5 mg (1 tabletki powlekana).

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Zaburzenia czynności nerek

Odstępy pomiędzy kolejnymi dawkami muszą być ustalone indywidualnie, w zależności od czynności nerek [szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej, (ang. estimated Glomerular Filtration Rate, eGFR)]. Dawkę należy dostosować zgodnie z poniższą tabelą.

Dostosowanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek:

Grupa	Szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej eGFR (ml/min)	Dawka i częstość podawania
Prawidłowa czynność nerek	≥ 90	1 tabletka raz na dobę
Łagodne zaburzenia czynności nerek	$60 - < 90$	1 tabletka raz na dobę
Umiarkowane zaburzenia czynności nerek	$30 - < 60$	1 tabletka co 2 dni
Ciężkie zaburzenia czynności nerek	$15 - < 30$ (pacjent nie wymagający dializy)	1 tabletka co 3 dni
Schyłkowa niewydolność nerek (ang. End Stage Renal Disease, ESRD) – pacjenci dializowani	< 15 (pacjent wymagający dializy)	Stosowanie produktu przeciwwskazane

U dzieci z zaburzeniami czynności nerek dawkę należy dostosować indywidualnie po uwzględnieniu klirensu nerkowego i masy ciała pacjenta. Nie ma szczegółowych danych dotyczących stosowania produktu leczniczego 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 i zaburzeniami czynności 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 tabletka powlekana).

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 dobowej w jednej dawce 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 alergen.

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 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.
- Pacjenci ze schyłkową niewydolnością nerek z szacowanym współczynnikiem filtracji kłębuszkowej (eGFR) poniżej 15 ml/min. (pacjenci wymagający dializy).

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 czynnikami ryzyka 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.

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania tabletek powlekanych u dzieci w wieku poniżej 6 lat, ponieważ ta postać farmaceutyczna nie pozwala na odpowiednie dostosowanie dawki. Zaleca się stosowanie lewocetyryzyny w postaci farmaceutycznej przeznaczonej dla dzieci.

Substancje pomocnicze

Produkt zawiera laktozę jednowodną. Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego leku.

Produkt zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w jednej tabletkce, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

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 racematu cetyryzyny nie wykazały istotnych klinicznie niepożądanych interakcji (z antypiryną, azytromycyną, cymetydyną, diazepamem, erytromycyną, glipizydem, ketokonazolem i pseudoefedryną). Obserwowano niewielkie zmniejszenie klirensu cetyryzyny (16%) w badaniu po podaniu wielokrotnym z teofiliną (400 mg raz na dobę), jednak jednoczesne podawanie cetyryzyny nie zmieniło rozmieszczenia teofiliny w organizmie.

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%).

Pokarm nie zmniejsza stopnia wchłaniania lewocetyryzyny, natomiast zmniejsza szybkość jej wchłaniania.

U wrażliwych pacjentów, jednoczesne stosowanie cetyryzyny lub lewocetyryzyny z alkoholem lub innymi substancjami hamującymi czynność OUN może powodować 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 wykazały 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, że lewocetyryzyna w zalecanej dawce osłabia koncentrację, zdolność reagowania lub zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Jednakże niektórzy pacjenci mogą odczuwać senność, zmęczenie i osłabienie podczas leczenia lewocetyryzyną. Dlatego pacjenci zamierzający prowadzić pojazdy, wykonujący potencjalnie niebezpieczne czynności lub obsługujący 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 działań niepożądanych wynosił 1% (9/935) w grupie otrzymującej 5 mg lewocetyryzyny 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 występowały następujące działania niepożądane 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 też inne, niezbyt często występujące działania niepożądane (niezbyt często: $\geq 1/1\ 000$ 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 kontrolowanych placebo badaniach klinicznych z udziałem dzieci w wieku od 6 do 11 miesięcy oraz dzieci w wieku od 1 do poniżej 6 lat, 159 pacjentom podawano lewocetyryzynę przez 2 tygodnie odpowiednio w dawce 1,25 mg na dobę i 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 5 mg (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 kontrolowanych placebo, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby badaniach klinicznych 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 leczniczego do obrotu

Działania niepożądane obserwowane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu przedstawiono według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Częstość występowania zdefiniowano w następujący sposób: częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość występowania	Działanie niepożądane
Zaburzenia układu immunologicznego	częstość nieznana	nadwrażliwość, w tym reakcje anafilaktyczne
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,

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość występowania	Działanie niepożądane
		drżenie, zaburzenia smaku
Zaburzenia oka	częstość nieznana	zaburzenia widzenia, niewyraźne widzenie, rotacyjne ruchy gałek ocznych
Zaburzenia ucha i błędnika	częstość nieznana	zawroty głowy (pochodzenia błędnikowego)
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 181 C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu lub przedstawicielowi podmiotu odpowiedzialnego w Polsce.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

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

Postępowanie

Nie jest znane specyficzne antidotum dla lewocetyryzyny.

W przypadku przedawkowania zalecane jest 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: R06AE09

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%.

Działanie farmakodynamiczne

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

Właściwości farmakodynamiczne lewocetyryzyny oceniano w randomizowanych badaniach przeprowadzonych z udziałem grupy kontrolnej.

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

W badaniach kontrolowanych placebo, w modelu komory do prowokacji alergenowych, początek działania lewocetyryzyny w dawce 5 mg w łagodzeniu objawów wywołanych przez pyłki roślin obserwowano po upływie 1 godziny od przyjęcia produktu leczniczego.

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

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania lewocetyryzyny wykazano w kilku badaniach klinicznych z podwójnie ślepą próbą przeprowadzonych z grupą kontrolną otrzymującą placebo, z udziałem pacjentów dorosłych z sezonowym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa, 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 zatkanego 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. Przez cały czas trwania badania lewocetyryzyna istotnie poprawiała jakość życia pacjentów.

W badaniu klinicznym z grupą kontrolną otrzymującą placebo, w którym uczestniczyło 166 pacjentów z przewlekłą pokrzywką idiopatyczną, 85 pacjentów przyjmowało placebo, a 81 lewocetyryzynę w dawce 5 mg raz na dobę przez 6 tygodni. Leczenie lewocetyryzyną w porównaniu z placebo istotnie zmniejszało nasilenie świądu w pierwszym tygodniu oraz w całym okresie leczenia.

Stosowanie lewocetyryzyny w porównaniu z placebo powodowało także większą poprawę zależnej od zdrowia jakości życia pacjentów ocenianej na podstawie indeksu jakości życia w chorobach dermatologicznych (DLQI, ang. *Dermatology Life Quality Index*).

Jako model zaburzeń o charakterze pokrzywki badano przewlekłą idiopatyczną pokrzywkę. Ponieważ uwalnianie histaminy jest czynnikiem przyczynowym występowania pokrzywki, można oczekiwać, że lewocetyryzyna będzie skuteczna także w łagodzeniu objawów innych rodzajów pokrzywek niż przewlekła idiopatyczna pokrzywka.

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

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność lewocetyryzyny 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 lewocetyryzyna 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 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 osobniczej. 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. U dorosłych, maksymalne stężenie w osoczu występuje 0,9 h po podaniu. Stan stacjonarny jest osiągany po dwóch dniach stosowania. Stężenia maksymalne wynoszą zwykle 270 ng/ml i 308 ng/ml, odpowiednio po jednorazowym i wielokrotnym doustnym podaniu lewocetyryzyny w dawce 5 mg. Stopień wchłaniania nie zależy od dawki ani od przyjmowania pokarmu, jednak maksymalne stężenie jest mniejsze i występuje później.

Dystrybucja

Nie ma dostępnych danych dotyczących dystrybucji tkankowej leku u ludzi i przenikania lewocetyryzyny przez barierę krew-mózg. U szczurów i psów największe stężenia tkankowe stwierdzono w wątrobie i nerkach, a najmniejsze w kompartmentcie ośrodkowego układu nerwowego. U ludzi lewocetyryzyna w 90% wiąże się z białkami osocza. Dystrybucja lewocetyryzyny jest ograniczona, ponieważ objętość dystrybucji wynosi 0,4 l/kg.

Metabolizm

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

Ze względu na ograniczony metabolizm i brak możliwości hamowania metabolizmu, wzajemne interakcje lewocetyryzyny 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. Lewocetyryzyna jest wydalana głównie z moczem, średnio 85,4% podanej dawki. Z kałem wydalane jest jedynie 12,9% podanej dawki. Lewocetyryzyna wydalana jest zarówno w wyniku przesączania kłębuszkowego, jak i aktywnego wydzielania kanalikowego.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Pozorny klirens lewocetyryzyny zależy od klirensu kreatyniny. Dlatego, u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, zaleca się dostosowanie odstępów pomiędzy kolejnymi dawkami lewocetyryzyny w zależności od klirensu kreatyniny. U pacjentów z bezmoczem i ze schyłkową niewydolnością nerek, całkowity klirens produktu jest zmniejszony o około 80%, w porównaniu z osobami zdrowymi. Ilość lewocetyryzyny usuwana w czasie standardowego 4-godzinnego 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 osiągane 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 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 oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Laktoza jednowodna

Celuloza mikrokrystaliczna

Karboksymetyloskrobia sodowa (Typ A)

Krzemionka koloidalna bezwodna

Magnezu stearynian

Otoczka tabletki
Hypromeloza 2910/5
Makrogol 6000
Talk
Tytanu dwutlenek (E 171)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Opakowanie bezpośrednie: blister Aluminium/Aluminium lub blister PVC/Aclar/Aluminium lub blister PVC/Aclar/PVC/Aluminium.

Opakowanie zewnętrzne: pudełko tekturowe.

Wielkość opakowania

Wielkości opakowań to: 7, 14, 20, 21, 28, 30, 50, 90, 100 tabletek powlekanych.

Oznacza to 1, 2, 3 lub 4 blistry, każdy zawierający 7 tabletek powlekanych, w jednym pudełku tekturowym, wraz z ulotką dla pacjenta lub 2, 3, 5, 9 lub 10 blistrów, każdy zawierający 10 tabletek powlekanych, w jednym pudełku tekturowym, wraz z ulotką dla pacjenta.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Zentiva k.s., U Kabelovny 130, Dolní Měcholupy, 102 37 Praga 10, Republika Czeska

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

16788

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 12 maja 2010.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 02 sierpnia 2013.

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

02/2025