

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Levocetirizine Genoptim, 5 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 5 mg lewocetyryzyny dichlorowodorku.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Białe lub białawe, owalne tabletki powlekane o grubości od 2,9 mm do 3,5 mm, długości od 7,8 mm do 8,2 mm oraz szerokości od 4,3 mm do 4,7 mm, z obu stron gładkie.

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.

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
Łagodne 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 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 alergen. Doświadczenie kliniczne dotyczące stosowania lewocetyryzyny 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

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 lewocetyryzynę, hydroksyzynę lub 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

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 preparatu lewocetyryzyny w postaci farmaceutycznej przeznaczonej dla dzieci.

Zaleca się ostrożność podczas przyjmowania leku z alkoholem (patrz: Interakcje).

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

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 teofiliny (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 dyspozycja rytonawiru 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 ośrodkowy układ nerwowy, chociaż wykazano, że racemat cetyryzyny nie nasila działania alkoholu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych klinicznych dotyczących stosowania lewocetyryzyny w okresie ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu w odniesieniu do toksyczności reprodukcyjnej (patrz punkt 5.3). Jako środek ostrożności zaleca się unikanie stosowania Levocetirizine Genoptim podczas ciąży.

Laktacja

Jest spodziewane, że lewocetyryzyna będzie wydzielana do mleka i ze względu na brak danych nie zaleca się stosowania lewocetyryzyny w okresie karmienia piersią, zwłaszcza w przypadku długotrwałego leczenia.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Porównawcze badania kliniczne nie wykazały, aby lewocetyryzyna 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 produktem Levocetirizine Genoptim. 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

W badaniach klinicznych z udziałem kobiet i mężczyzn w wieku od 12 do 71 lat u 15,1% pacjentów w grupie otrzymującej lewocetyryzynę 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 1,0% (9 z 935) w grupie otrzymującej lewocetyryzynę w dawce 5 mg i 1,8% (14 z 771) w grupie otrzymującej placebo.

W badaniach klinicznych z zastosowaniem lewocetyryzyny 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 lewocetyryzyny w dawce 5 mg lub placebo:

Określenie działania niepożądanego wg WHO (wg 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 $\geq 1/1000$ do $< 1/100$), takie jak osłabienie i ból brzucha.

Przypadki niepożądanego działania sedatywnego, takie 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, występujące po zastosowaniu lewocetyryzyny lub placebo 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 z doświadczeń postmarketingowych uszeregowano zgodnie z Klasyfikacją Układów i Narządów oraz według częstości. 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 ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10000$); nieznana (częstość nie może być ustalona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja Układów i Narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Nie znana
Zaburzenia układu immunologicznego						nadwrażliwość, w tym anafilaksja
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania						nasilenie apetytu
Zaburzenia psychiczne						agresja, pobudzenie, halucynacje, depresja, bezsenność, myśli samobójcze
Zaburzenia układu nerwowego						drgawki, parestezja, zawroty głowy, omdlenie, drżenia, zaburzenia smaku
Zaburzenia oka						zaburzenia widzenia, niewyraźne widzenie
Zaburzenia ucha i błędnika						zaburzenia równowagi
Zaburzenia serca						kołatanie serca, tachykardia

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia						duszność
Zaburzenia żołądka i jelit						nudności, wymioty
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych						zapalenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej						obrzęk naczynioruchowy, trwałe wykwity polekowe, świąd, wysypka, pokrzywka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości						ból mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych						trudności w oddawaniu moczu, zatrzymanie moczu
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania						obrzęk
Badania diagnostyczne						zwiększenie masy ciała, nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do 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, fax: 22 49-21-309, e-mail: ndl@urp.gov.pl

Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

4.9 Przedawkowanie

a) Objawy przedawkowania

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

b) 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: R06A E09.

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

Badania wiązania z receptorami wykazały, że lewocetyryzyna ma duże powinowactwo do ludzkich receptorów H1 ($K_i = 3,2 \text{ nmol/l}$). Lewocetyryzyna ma powinowactwo dwukrotnie większe niż cetyryzyna ($K_i = 6,3 \text{ nmol/l}$).

Okres półtrwania dysocjacji wiązania lewocetyryzyny z receptorami H1 wynosi $115 \pm 38 \text{ min}$.

Po podaniu jednorazowym lewocetyryzyna wykazuje zablokowanie receptorów w 90% po 4 godzinach, a w 57% po 24 godzinach.

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 - w porównaniu z placebo i desloratadyną ($p < 0,001$).

Początek działania lewocetyryzyny w dawce 5 mg w zakresie kontroli 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 warstw komórek) wykazały, że lewocetyryzyna hamuje indukowaną przez eotaksynę przezsłódkową migrację eozynofiliów 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 indukowanej pyłkami: hamowanie uwalniania VCAM-1, zmianę przepuszczalności naczyń, zmniejszenie napływu eozynofiliów.

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.

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, odpowiednio 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 miesiąca życia 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 dzieci w wieku od 12 do 24 miesięcy w momencie włączenia do badania z atopią leczonych lewocetyryzyną.

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

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*).

Za model badań o charakterze pokrzywki służyła przewlekła idiopatyczna pokrzywka. 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.

Zależności farmakokinetyczne-farmakodynamiczne:

Działanie na reakcje skórne wywołane histaminą nie było związane ze stężeniami leku w osoczu. W zapisach EKG nie stwierdzono istotnego wpływu lewocetyryzyny na odstęp QT.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetyka lewocetyryzyny ma przebieg liniowy i jest niezależna od dawki i czasu oraz wykazuje też małą zmienność międzyosobniczą. Profil farmakokinetyczny jest taki sam w przypadku podawania samego enancjomeru, jak i w przypadku podawania 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 kompartmencie ośrodkowego układu nerwowego. 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 u osób dorosłych wynosi $7,9 \pm 1,9$ godziny. Średni pozorny całkowity klirens 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 wydala się zarówno wyniku przesączania kłębuszkowego, jak i aktywnego 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 w zakresie 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 średnim czasie 1,2 godziny; przy znormalizowanej masie ciała całkowity klirens był o 30% większy, a okres półtrwania o 24% krótszy w tej 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 324 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 podawanie 1,25 mg raz na dobę dzieciom w wieku od 6 miesięcy do 5 lat skutkuje podobnym stężeniem leku w osoczu 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 powtarzanym doustnym podawaniu 30 mg lewocetyryzyny przez 6 dni u 9 osób w podeszłym wieku (65-74 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 wydalone głównie z moczem. Dlatego u starszych pacjentów dawkę lewocetyryzyny należy regulować 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 doustny dostosowany do masy ciała ($0,67 \pm 0,16$ ml/min/kg) wydaje się być porównywalny ze stwierdzanym u mężczyzn ($0,59 \pm 0,12$ ml/min/kg). U kobiet i mężczyzn z prawidłową czynnością nerek zastosowanie mają te 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 w odniesieniu do charakterystycznych cech farmakokinetyki 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.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne nie wykazują szczególnego zagrożenia dla ludzi na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, toksyczności po podaniu

wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego i toksycznego wpływu na rozrodczość.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Kroskarmeloza sodowa
Celuloza mikrokryształiczna
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki:

Opadry White (03K58884) o składzie:
Hypromeloza 6 cps
Tytanu dwutlenek (E 171)
Triacetyna

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry OPA/Aluminium/PVC/Aluminium, pakowane w pudełka tekturowe.

Wielkości opakowań:

7, 10, 14, 20, 21, 28, 30, 40, 50, 60, 70, 90 i 100 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

PharmSol Europe Limited
Victoria Centre Unit 2
Lower Ground Floor Valletta Road
Mosta, MST 9012 Malta

**8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(-Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU DATA WYDANIA
PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/ DATA PRZEDŁUŻENIA
POZWOLENIA**

21668

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

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