

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

LECIX, 5 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletką powlekana zawiera 5 mg lewocetyryzyny dichlorowodoru.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każda tabletką powlekana zawiera 70 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletką powlekana.

Białe lub białawe, owalne tabletki powlekane o wymiarach około 8 mm x 4,5 mm z wytłoczoną cyfrą '5' z jednej strony, a z drugiej gładkie.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

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

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Tabletkę powlekaną należy przyjmować doustnie, połykając ją w całości z płynem, może być przyjmowana z pokarmem lub bez pokarmu. Zaleca się przyjęcie całej dawki dobowej raz na dobę.

W przypadku dzieci w wieku od 2 do 6 lat nie ma możliwości dostosowania dawki za pomocą tabletek powlekanych. Zaleca się stosowanie lewocetyryzyny w postaci przeznaczonej dla dzieci.

Nie zaleca się podawania lewocetyryzyny niemowlętom i małym dzieciom w wieku poniżej 2 lat z powodu braku danych dotyczących tej populacji.

*Dzieci w wieku od 6 do 12 lat:*

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

*Dorośli i młodzież w wieku 12 lat i powyżej:*

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

*Pacjenci w podeszłym wieku:*

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

*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 ( $Cl_{kr}$ ) w mL/min. Klirens kreatyniny 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                                  | $\geq 80$                   | 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 2 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 dostosowanie 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.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na lewocetyryzynę lub inne pochodne piperazyny, lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek z klirensiem kreatyniny mniejszym niż 10 mL/min.

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

Nie zaleca się stosowania lewocetyryzyny w postaci tabletek powlekanych u dzieci w wieku poniżej 6 lat, ponieważ ta postać nie pozwala na właściwe dostosowanie dawki. Zaleca się stosowanie produktu 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, rozrost gruczołu krokowego) ponieważ lewocetyryzyna może zwiększyć ryzyko zatrzymania moczu.

Ten produkt leczniczy zawiera laktozę jednowodną. Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

#### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji lewocetyryzyny (w tym badań z induktorami CYP3A4); badania z racematem cetyryzyny nie wykazały istotnych klinicznie niepożądanych interakcji (z pseudofedryną, 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 ekspozycja na rytonawir została nieco zmieniona (-11%), pod wpływem jednoczesnego podawania cetyryzyny.

Pokarm nie zmniejsza stopnia wchłaniania lewocetyryzyny, 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 dichlorowodorku 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 lewocetyryzyny dichlorowodorku podczas ciąży.

##### Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy lewocetyryzyny dichlorowodorek przenika do mleka ludzkiego.

Nie można wykluczyć zagrożeń dla noworodków lub dzieci.

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Porównawcze badania kliniczne nie wykazały, aby lewocetyryzyna stosowana w zaleconych dawkach osłabiała koncentrację, zdolność reagowania lub zdolność prowadzenia pojazdów.

U niektórych pacjentów może jednak wystąpić senność, zmęczenie lub astenia w trakcie leczenia lewocetyryzyną. Dlatego, pacjenci planujący prowadzenie pojazdów, wykonywanie potencjalnie niebezpiecznych czynności lub obsługiwanie maszyn, powinni uwzględnić reakcję ich organizmu na lek.

#### **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 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:

| <b>Określenie działania niepożądanego zgodnie z terminologią działań niepożądanych WHO (ang. WHOART)</b> | <b>Placebo (n =771)</b> | <b>Lewocetyryzyna 5 mg (n = 935)</b> |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|--------------------------------------|
| Ból głowy                                                                                                | 25 (3,2%)               | 24 (2,6%)                            |
| Senność                                                                                                  | 11 (1,4%)               | 49 (5,2%)                            |
| Suchość w jamie ustnej                                                                                   | 12 (1,6%)               | 24 (2,6%)                            |
| Zmęczenie                                                                                                | 9 (1,2%)                | 23 (2,5%)                            |

Obserwowano też inne, niezbyt często występujące działania niepożądane (niezbyt często  $\geq 1/1000$  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%).

W badaniach klinicznych z grupą kontrolną placebo, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby z udziałem dzieci w wieku od 6 do 12 lat, 243 dzieciom podawano lewocetyryzynę w dawce 5 mg na dobę przez różny okres od krótszego niż 1 tydzień do 13 tygodni. Poniżej przedstawiono działania niepożądane zgłaszane po podaniu lewocetyryzyny lub placebo, występujące z częstością 1% lub większą.

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

#### Okres po wprowadzeniu produktu do obrotu

Działania niepożądane z doświadczeń po wprowadzeniu do obrotu 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 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

- 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

- 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, trwały wyprysk polekowy, świąd, wysypka, pokrzywka

- Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:

Częstość nieznana: bóle mięśni

- Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

Częstość nieznana: obrzęk

- Badania diagnostyczne:

Częstość nieznana: zwiększenie masy ciała, nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

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. U dzieci może wystąpić początkowo pobudzenie i niepokój, zwłaszcza ruchowy, a następnie senność.

### Postępowanie w razie przedawkowania

Nie jest znane specyficzne antidotum dla lewocetyryzyny.

W razie przedawkowania zaleca się leczenie objawowe lub podtrzymujące. Należy rozważyć płukanie żołądka, jeśli od przyjęcia produktu leczniczego upłynęło niewiele czasu. 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.

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

Badania dotyczące wiązania z receptorami wykazały, że lewocetyryzyna ma duże powinowactwo do receptorów H<sub>1</sub> u ludzi ( $K_i = 3,2 \text{ nmol/L}$ ). Lewocetyryzyna ma dwukrotnie większe powinowactwo niż cetyryzyna ( $K_i = 6,3 \text{ nmol/L}$ ). Okres półtrwania dysocjacji lewocetyryzyny od receptorów H<sub>1</sub> wynosi  $115 \pm 38 \text{ min}$ .

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.

Właściwości 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 p histaminowy 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 klinicznych z grupą kontrolną placebo, w modelu z użyciem komory prowokacyjnej, początek działania lewocetyryzyny w dawce wynoszącej 5 mg w łagodzeniu objawów wywołanych ekspozycją na pyłki roślin obserwowano po 1 godzinie od podania leku.

Badania *in vitro* (komory Boydena i linie komórkowe) wykazały, że lewocetyryzyna hamuje indukowaną przez eotaksynę przezśródbłonkową migrację eozynofilów 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 eozynofilów.

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 lewocetyryzyną) 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.

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność lewocetyryzyny w tabletkach 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 leczenie lewocetyryzyną powodowało istotne złagodzenie objawów oraz poprawę zależnej od stanu zdrowia jakości 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 włączania do badania.

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

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 lewocetyryzyną 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 indeksu jakości życia w chorobach dermatologicznych (ang. *Dermatology Life Quality Index*).

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

Zależności farmakokinetyczno/farmakodynamiczne:

Działanie na reakcje skórne wywołane histaminą nie było związane ze stężeniami leku w osoczu.

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

## 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 0,9 h po podaniu. Stan stacjonarny jest osiągany 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 lewocetyryzyny u ludzi i przenikania lewocetyryzyny przez barierę krew-mózg. U szczurów i psów największe stężenia leku stwierdzono w wątrobie i nerkach, 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 enzymów 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, natomiast utlenianie pierścienia aromatycznego przebiega z udziałem licznych i (lub) niezidentyfikowanych izoenzymów CYP. Lewocetyryzyna w stężeniach znacznie większych niż stężenia maksymalne występujące po podaniu dawki doustnej 5 mg, nie ma wpływu na aktywność izoenzymów CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 i 3A4.

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

### Eliminacja

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

### *Zaburzenia czynności nerek*

Pozorny klirens lewocetyryzyny z organizmu zależy od klirensu kreatyniny. Dlatego u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek zaleca się dostosowanie odstępów pomiędzy kolejnymi dawkami lewocetyryzyny w zależności od klirensu kreatyniny. U osób ze schyłkową niewydolnością nerek z bezmocem 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 stężenia maksymalnego ( $C_{max}$ ) i pola powierzchni pod krzywą zależności zmian stężenia leku od czasu (AUC) były około 2-krotnie większe niż u zdrowych dorosłych ochotników. Średnie stężenie  $C_{max}$  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 w fazie 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 wykazały, 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*

Wyniki badania farmakokinetyki u 77 pacjentów (40 mężczyzn, 37 kobiet) oceniono pod kątem ewentualnej zależności od płci. 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 (wątrobowo-komórkowymi, 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.

### **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:

Celuloza mikrokrystaliczna

Laktoza jednowodna  
Krzemionka koloidalna bezwodna  
Magnezu stearynian

Otoczka:

Hypromeloza typ 2910  
Tytanu dwutlenek (E 171)  
Talk  
Makrogol 400 (PEG – 400)

**6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

**6.3 Okres ważności**

3 lata.

**6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

**6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blister z folii PVDC/PVC/Aluminium w tekturowym pudełku.  
Wielkości opakowań: 14, 20, 28, 30, 40, 60 lub 90 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Bez specjalnych wymagań.

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

Ranbaxy (Poland) Sp. z o.o.  
ul. Idzikowskiego 16  
00-710 Warszawa

**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**