

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nossin, 5 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Lewocetyryzyny dichlorowodorek

Każda tabletki powlekana zawiera 5 mg lewocetyryzyny dichlorowodorku co odpowiada 4,2 mg lewocetyryzyny.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każda tabletki powlekana zawiera 64,0 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana.

Tabletki powlekane białe lub prawie białe, owalne, obustronnie wypukłe, z wytłoczonym oznakowaniem 'L9CZ' po jednej stronie i '5' po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli i młodzież w wieku 12 lat i powyżej
Zalecana dawka dobową wynosi 5 mg (1 tabletki powlekana).

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Zaburzenia czynności nerek

Odstępy czasu pomiędzy kolejnymi dawkami muszą być ustalone indywidualnie w zależności od stopnia wydolności nerek. Dawkowanie należy zmodyfikować zgodnie z poniższą tabelą. W celu skorzystania z tabeli dawkowania należy obliczyć klirens kreatyniny (Cl_{kr}) w ml/min. Klirens

kreatyniny (ml/min) można obliczyć, oznaczając stężenie kreatyniny w surowicy krwi (mg/dl) i stosując następujący wzór:

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

Dostosowanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek

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

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

Zaburzenia czynności wątroby

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów, u których występują wyłącznie zaburzenia czynności wątroby. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby oraz nerek zaleca się dostosowanie dawki (patrz powyżej „Zaburzenia czynności nerek”).

Dzieci i młodzież

Dzieci w wieku od 6 do 12 lat

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

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

Sposób podawania

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

Czas trwania leczenia

Okresowe alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa (objawy występujące rzadziej niż 4 dni w tygodniu lub utrzymujące się krócej niż 4 tygodnie w roku) należy leczyć zgodnie z przebiegiem choroby; leczenie można przerwać po ustąpieniu objawów i wznowić po ponownym ich wystąpieniu. W przypadku przewlekłego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa (objawy występujące częściej niż 4 dni w tygodniu lub utrzymujące się dłużej niż 4 tygodnie w roku) można zalecić pacjentowi kontynuowanie leczenia w okresie narażenia na alergeny.

Dostępne obecnie dane kliniczne dotyczą 6-miesięcznego okresu leczenia 5 mg lewocetyryzyny w postaci tabletek powlekanych. Doświadczenie kliniczne z zastosowaniem cetyryzyny (racematu) w

leczeniu przewlekłej pokrzywki i przewlekłego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa dotyczy okresu do 1 roku.

4.3 Przeciwwskazania

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

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Należy zachować ostrożność podczas przyjmowania produktu leczniczego jednocześnie z alkoholem (patrz punkt 4.5).

Należy zachować ostrożność u pacjentów z ryzykiem zatrzymania moczu (np. uszkodzenie rdzenia kręgowego, rozrost gruczołu krokowego), gdyż lewocetyryzyna może nasilać ryzyko zatrzymania moczu.

Lewocetyryzyna może powodować nasilenie napadów padaczkowych, z tego względu należy zachować ostrożność u pacjentów z padaczką oraz u pacjentów z ryzykiem wystąpienia drgawek.

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

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

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

Dzieci i młodzież

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji lewocetyryzyny (w tym badań z induktorami CYP3A4); badania z zastosowaniem racematu cetyryzyny nie wykazały istotnych klinicznie niepożądanych interakcji (z fenazonem, pseudoefedryną, cymetydyną, ketokonazolem, erytromycyną, azytromycyną, glipizydem i diazepamem). Niewielkie zmniejszenie klirensu cetyryzyny (16%) obserwowano w badaniu, w którym stosowano dawki wielokrotne teofiliny (400 mg raz na dobę), natomiast jednoczesne podawanie cetyryzyny nie wpływało na ekspozycję na teofilinę.

Stosowanie rytonawiru (600 mg dwa razy na dobę) i cetyryzyny (10 mg na dobę) w dawkach wielokrotnych zwiększało o ok. 40% całkowity wpływ cetyryzyny na organizm, podczas gdy w odniesieniu do rytonawiru był on w niewielkim stopniu zmniejszony (o 11%) podczas jednoczesnego stosowania z cetyryzyną.

Stosowanie z pokarmem nie zmniejsza stopnia wchłaniania lewocetyryzyny, natomiast zmniejsza szybkość jej wchłaniania.

U wrażliwych pacjentów jednoczesne podawanie cetyryzyny lub lewocetyryzyny z alkoholem lub innymi środkami hamującymi czynność OUN może spowodować dodatkowe obniżenie czujności i zdolności reagowania.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych lub istnieją ograniczone dane (mniej niż 300 ciąż) dotyczące stosowania lewocetyryzyny u kobiet w ciąży. Jednak dane otrzymane z dużej liczby zastosowań cetyryzyny (racemat) u kobiet w ciąży (ponad 1000 ciąż) nie wskazują, aby wywoływała ona wady rozwojowe lub działała toksycznie na płód i noworodka. Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka i (lub) płodu, przebieg porodu lub rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3).

Można rozważyć zastosowanie lewocetyryzyny w okresie ciąży, jeżeli jest to konieczne.

Karmienie piersią

Wykazano, że cetyryzyna (racemat) przenika do mleka kobiecego. Dlatego też jest prawdopodobne, że lewocetyryzyna przenika do mleka kobiecego. U niemowląt karmionych piersią mogą wystąpić działania niepożądane wynikające z zastosowania lewocetyryzyny przez matkę. Dlatego należy zachować ostrożność, przepisując lewocetyryzynę kobietom karmiącym piersią.

Płodność

Brak danych klinicznych dotyczących lewocetyryzyny.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

W porównawczych badaniach klinicznych nie wykazano, aby lewocetyryzyna w zalecanej dawce osłabiała koncentrację uwagi, zdolność reagowania lub zdolność prowadzenia pojazdów. Jednakże niektórzy pacjenci mogą odczuwać senność, zmęczenie i osłabienie podczas leczenia lewocetyryzyną. Dlatego pacjenci zamierzający prowadzić pojazdy, wykonywać potencjalnie niebezpieczne czynności lub obsługiwać maszyny, powinni wziąć pod uwagę swoją reakcję na produkt leczniczy.

4.8 Działania niepożądane

Badania kliniczne

Dorośli i młodzież w wieku powyżej 12 lat

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

W badaniach klinicznych, odsetek pacjentów, którzy przerywali leczenie z powodu działań niepożądanych, wynosił 1,0% (9/935) w grupie stosującej 5 mg lewocetyryzyny i 1,8% (14/771) w grupie przyjmującej placebo.

W badaniach klinicznych z zastosowaniem lewocetyryzyny uczestniczyło 935 osób, którym podawano produkt w zalecanej dawce 5 mg na dobę. W tej grupie, po zastosowaniu lewocetyryzyny w dawce 5 mg lub placebo, zgłaszano występowanie następujących działań niepożądanych z częstością 1% lub większą (często; $\geq 1/100$ do $< 1/10$):

Działania niepożądane	Placebo	Lewocetyryzyna w dawce
-----------------------	---------	------------------------

(zgodnie z terminologią działań niepożądanych WHO, ang. WHOART - The WHO Adverse Reaction Terminology)	(n = 771)	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%)

Zgłaszano także inne działania niepożądane występujące niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), takie jak osłabienie lub ból brzucha.

Częstość występowania sedatywnych działań niepożądanych, takich jak senność, zmęczenie i osłabienie, była łącznie większa (8,1%) u pacjentów przyjmujących lewocetyryzynę w dawce 5 mg niż u przyjmujących 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 roku do poniżej 6 lat, 159 pacjentom podawano lewocetyryzynę w dawce odpowiednio 1,25 mg na dobę przez 2 tygodnie oraz 1,25 mg dwa razy na dobę. Poniżej przedstawiono działania niepożądane zgłaszane po podaniu lewocetyryzyny lub placebo, występujące z częstością 1% lub większą.

Klasyfikacja układów i narządów z uwzględnieniem terminów zalecanych przez MedDRA	Placebo (n=83)	Lewocetyryzyna (n=159)
Zaburzenia żołądka i jelit		
Biegunka	0	3 (1,9%)
Wymioty	1 (1,2%)	1 (0,6%)
Zaparcia	0	2 (1,3%)
Zaburzenia układu nerwowego		
Senność	2 (2,4%)	3 (1,9%)
Zaburzenia psychiczne		
Zaburzenia snu	0	2 (1,3%)

W badaniach klinicznych z grupą kontrolną placebo, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby z udziałem dzieci w wieku od 6 do 12 lat, 243 dzieciom podawano lewocetyryzynę w dawce 5 mg na dobę przez różny okres czasu – 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)
Bóle głowy	5 (2,1%)	2 (0,8%)
Senność	1 (0,4%)	7 (2,9%)

Doświadczenie po wprowadzeniu produktu do obrotu

Działania niepożądane zgłoszone po wprowadzeniu produktu do obrotu przedstawiono zgodnie z klasyfikacją układowo-narządową oraz częstością występowania. Częstość występowania działań niepożądanych określono następująco: 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 ($<1/10000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	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 ($<1/10000$)	Częstość nieznana
Zaburzenia układu immunologicznego						Nadwrażliwość, w tym anafilaksja
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania						Zwiększenie łaknienia
Zaburzenia psychiczne						Agresja, pobudzenie, omamy, depresja, bezsenność, myśli samobójcze, koszmary senne
Zaburzenia układu nerwowego						Drgawki, parestezje, zaburzenia równowagi, omdlenie, drżenie, zaburzenia smaku
Zaburzenia oka						Zaburzenia widzenia, widzenie niewyraźne, rotacyjne ruchy gałek ocznych
Zaburzenia ucha i błędnika						zawroty głowy
Zaburzenia serca						Kołatanie serca, tachykardia

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)	Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$)	Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)	Częstość nieznana
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia						Duszność
Zaburzenia żołądka i jelit						Nudności, wymioty, biegunka
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych						Zapalenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej						Obrzęk naczyniowo-ruchowy, trwałe wyprysk polekowy, świąd, wysypka, pokrzywka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej						Ból mięśni, ból stawów
Zaburzenia nerek i dróg moczowych						dyzuria, zatrzymanie moczu
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania						Obrzęk
Badania diagnostyczne						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.: + 48 22 49-21-301, fax: + 48 22 49-21-309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Objawy przedawkowania u dorosłych mogą być następujące: senność, a u dzieci początkowo pobudzenie i niepokój, zwłaszcza ruchowy, a następnie senność.

Postępowanie w razie przedawkowania

Nie jest znane specyficzne antidotum dla lewocetyryzyny.

W razie przedawkowania zalecane jest leczenie objawowe lub podtrzymujące. Należy rozważyć płukanie żołądka, jeśli od przyjęcia leku 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: R06A E09.

Mechanizm działania

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

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

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

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

Działanie farmakodynamiczne

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

W badaniu porównującym działanie lewocetyryzyny w dawce 5 mg, desloratadyny w dawce 5 mg i placebo na poidostaminowy 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, dotyczących objawów wywołanych narażeniem na pyłki roślin w modelu z użyciem komory do prowokacji alergenowych, początek działania lewocetyryzyny w dawce 5 mg obserwowano po 1 godzinie od podania produktu.

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

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania lewocetyryzyny wykazano w kilku badaniach klinicznych przeprowadzonych z grupą kontrolną placebo, metodą podwójnie ślepej próby u dorosłych pacjentów z sezonowym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa, całorocznym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa lub przewlekłym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa. Lewocetyryzyna w istotnym stopniu łagodziła objawy alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa, w tym także niedrożność nosa w niektórych badaniach.

W trwającym 6 miesięcy badaniu klinicznym u 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, przy czym nie występowało zjawisko tachyfilaksji. Przez cały czas trwania badania lewocetyryzyna istotnie poprawiała jakość życia pacjentów.

W badaniu klinicznym z grupą kontrolną placebo, w którym uczestniczyło 166 pacjentów z przewlekłą pokrzywką idiopatyczną, 85 pacjentów przyjmowało placebo, a 81 lewocetyryzynę w dawce 5 mg raz na dobę przez 6 tygodni. Leczenie 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 wskaźnika wpływu dolegliwości skórnych na jakość życia (ang. *Dermatology Life Quality Index*).

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

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

Dzieci i młodzież

W dwóch badaniach klinicznych z grupą kontrolną placebo, w których uczestniczyli pacjenci w wieku od 6 do 12 lat z sezonowym lub całorocznym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa, oceniano bezpieczeństwo stosowania i skuteczność lewocetyryzyny w postaci tabletek. W obydwu badaniach leczenie lewocetyryzyną powodowało istotne złagodzenie objawów oraz poprawę zależnej od stanu zdrowia jakości życia pacjentów.

Bezpieczeństwo stosowania lewocetyryzyny u dzieci w wieku do 6 lat oceniano w warunkach klinicznych w kilku krótko- i długoterminowych badaniach klinicznych:

- w badaniu klinicznym u 29 dzieci w wieku 2 do 6 lat z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa, leczonych lewocetyryzyną w dawce 1,25 mg 2 razy na dobę przez 4 tygodnie,
- w badaniu klinicznym u 114 dzieci w wieku od 1 roku życia do 5 lat z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa lub przewlekłą pokrzywką idiopatyczną, leczonych lewocetyryzyną w dawce 1,25 mg 2 razy na dobę przez 2 tygodnie,
- w badaniu klinicznym u 45 dzieci w wieku od 6 do 11 miesiąca życia z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa lub przewlekłą pokrzywką idiopatyczną, leczonych lewocetyryzyną w dawce 1,25 mg raz na dobę przez 2 tygodnie,
- w długoterminowym badaniu klinicznym (18 miesięcy) u 255 dzieci z atopią, leczonych lewocetyryzyną, których wiek w chwili rozpoczęcia badania wynosił od 12 do 24 miesięcy życia.

Profil bezpieczeństwa był podobny do obserwowanego w badaniach krótkoterminowych przeprowadzonych u dzieci w wieku od 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 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 godziny po podaniu. Stan równowagi występuje po dwóch dniach. Stężenie maksymalne wynosi zwykle 270 ng/ml i 308 ng/ml, odpowiednio po jednorazowym i wielokrotnym podawaniu dawki 5 mg raz na dobę. Stopień wchłaniania nie zależy od dawki ani od przyjmowania pokarmu, natomiast maksymalne stężenie jest zmniejszone i występuje później.

Dystrybucja

Brak dostępnych danych dotyczących tkankowej dystrybucji lewocetyryzyny u ludzi i przenikania lewocetyryzyny przez barierę krew-mózg. U szczurów i psów największe stężenia stwierdzono w wątrobie i nerkach, najmniejsze w kompartmencie 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.

Biotransformacja

U ludzi metabolizowane jest mniej niż 14% podanej dawki lewocetyryzyny, dlatego różnice wynikające z polimorfizmu genetycznego lub równoczesnego stosowania 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 stężenie 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 słabo nasilony metabolizm i brak potencjalnych możliwości jego hamowania, interakcje lewocetyryzyny z innymi substancjami są mało prawdopodobne.

Eliminacja

Okres półtrwania w osoczu wynosi u dorosłych $7,9 \pm 1,9$ godziny. Średni pozorny klirens całkowity wynosi 0,63 ml/min/kg mc. Lewocetyryzyna i jej metabolity wydalane są głównie z moczem, średnio

85,4% dawki. Z kałem wydalane jest tylko 12,9% dawki. Lewocetyryzyna wydalana jest zarówno w wyniku przesączania kłębuszkowego, jak i czynnego wydzielania kanalikowego.

Specjalne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Pozorny klirens całkowity lewocetyryzyny z organizmu koreluje z klirensem kreatyniny. Dlatego u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek zaleca się dostosowanie odstępów pomiędzy kolejnymi dawkami lewocetyryzyny w zależności od klirensu kreatyniny. U osób ze schyłkową niewydolnością nerek z bezmoczem, klirens całkowity jest zmniejszony o około 80% w porównaniu ze zdrowymi. Ilość lewocetyryzyny usunięta w czasie standardowego 4-godzinnego zabiegu hemodializy wynosiła mniej niż 10%.

Dzieci i młodzież

Wyniki farmakokinetycznego badania u dzieci, w którym u 14 dzieci w wieku 6 do 11 lat o masie ciała 20 kg do 40 kg zastosowano dawkę jednorazową 5 mg lewocetyryzyny doustnie, wykazały około dwukrotne zwiększenie wartości C_{max} i AUC w porównaniu z dorosłymi zdrowymi uczestnikami skrzyżowanego badania porównawczego. Średnia wartość C_{max} (450 ng/ml) występowała średnio po 1,2 godziny, klirens całkowity znormalizowany względem masy ciała był o 30% większy, zaś okres półtrwania w fazie eliminacji o 24% krótszy w populacji pediatrycznej niż u dorosłych. Nie prowadzono badań farmakokinetyki u dzieci w wieku do 6 lat. Dokonano retrospektywnej analizy danych z farmakokinetyki populacyjnej u 323 osób (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), które otrzymały dawkę jednorazową lub dawki wielokrotne lewocetyryzyny wynoszące od 1,25 do 30 mg. Dane z analizy wykazują, że po podaniu dawki 1,25 mg raz na dobę u dzieci w wieku od 6 miesięcy do 5 lat można spodziewać się stężenia w osoczu podobnego, jak u dorosłych otrzymujących dawkę 5 mg raz na dobę.

Pacjenci w podeszłym wieku

Dane dotyczące farmakokinetyki u pacjentów w podeszłym wieku są ograniczone. Po wielokrotnym podaniu doustnym lewocetyryzyny w dawce 30 mg raz na dobę przez 6 dni, u 9 pacjentów (w wieku od 65 do 74 lat) klirens całkowity był o około 33% mniejszy w porównaniu z młodymi dorosłymi. Wykazano, że po podaniu cetyryzyny (racematu) jego wydalanie było bardziej zależne od czynności nerek niż od wieku. Dotyczy to także lewocetyryzyny, gdyż zarówno ona, jak i cetyryzyna są wydalane głównie z moczem. Dawkowanie lewocetyryzyny u pacjentów w podeszłym wieku powinno więc być dostosowane do czynności nerek.

Płeć

Poddano ocenie potencjalny wpływ płci na farmakokinetykę lewocetyryzyny (badanie u 77 pacjentów: 40 mężczyzn, 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) jest porównywalny z klirensem u mężczyzn ($0,59 \pm 0,12$ ml/min/kg). U kobiet i mężczyzn z prawidłową czynnością nerek stosuje się takie same dawki dobowe i takie same odstępy między nimi.

Rasa

Nie badano wpływu rasy na farmakokinetykę lewocetyryzyny. Nie należy spodziewać się występowania różnic farmakokinetycznych w zależności od rasy, gdyż lewocetyryzyna jest wydalana głównie przez nerki, a brak jest istotnych różnic w odniesieniu do klirensu kreatyniny w zależności od rasy. Nie odnotowano występowania różnic w kinetyce cetyryzyny (racematu) w zależności od rasy.

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) po jednorazowym podaniu dawki 10 mg lub 20 mg cetyryzyny

(racematu), okres półtrwania był wydłużony o 50%, a jednocześnie klirens zmniejszony o 40% w porównaniu z osobami zdrowymi.

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

Wpływ na reakcje skórne spowodowane przez histaminę nie zależy od stężenia produktu leczniczego w osoczu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń

Laktoza jednowodna

Celuloza mikrokrystaliczna

Magnezu stearynian

Otoczka (Opadry white)

Hypromeloza

Tytanu dwutlenek (E 171)

Makrogol 400.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PVC/PVDC/Aluminium lub blistry OPA/Aluminium/PVC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań: 7, 10, 14, 15, 20, 21, 28, 30, 40 50, 56, 60, 70, 90, 100, 112 lub 120 tabletek powlekanych.

Pojedyncze blistry zawierające 30 x 1 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

Aurovitas Pharma Polska Sp. z o.o.
ul. Sokratesa 13D lok. 27
01-909 Warszawa
Polska

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

21150

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23.04.2013
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 30.07.2018

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

10.06.2020