

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

**ZYX Bio**, 5 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 5 mg lewocetyryzyny dichlorowodoru.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:  
jedna tabletki powlekana zawiera 79 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana

Białe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane

### 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.

#### 4.2. Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

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

Zalecana dawka leku wynosi 5 mg (1 tabletki powlekana) na dobę.

##### Dzieci w wieku od 6 lat do 12 lat:

Zalecana dawka leku wynosi 5 mg (1 tabletki powlekana) na dobę.

##### Dzieci w wieku od 2 lat do poniżej 6 lat:

Nie zaleca się stosowania tabletek Zyx Bio w tej grupie wiekowej, ponieważ nie jest możliwe dostosowanie dawki leku w postaci tabletek powlekanych. Dla dzieci w wieku od 2 do 6 lat dostępne są inne produkty zawierające lewocetyryzynę w postaciach farmaceutycznych przeznaczonych do stosowania u dzieci.

##### Dzieci w wieku poniżej 2 lat:

Stosowanie lewocetyryzyny nie jest zalecane ze względu na brak danych dotyczących stosowania produktu w tej grupie wiekowej.

##### Osoby w podeszłym wieku:

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

#### Dorośli pacjenci z zaburzeniami czynności nerek:

Odstęp 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.  $Cl_{kr}$  (ml/min) można obliczyć na podstawie stężenia 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 dorosłych pacjentów z zaburzeniami czynności nerek:

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

#### Dzieci i młodzież z zaburzeniami czynności nerek:

U dzieci i młodzieży z zaburzeniami czynności nerek dawkę należy dostosować indywidualnie na podstawie wartości klirensu nerkowego oraz masy ciała.

Brak szczegółowych danych dotyczących stosowania leku u dzieci z zaburzeniami czynności nerek.

#### Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby:

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

#### Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek i wątroby:

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby oraz nerek zaleca się dostosowanie dawki (patrz powyżej „Dorośli pacjenci z zaburzeniami czynności nerek”).

#### 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**

Nie stosować dłużej niż 10 dni bez porozumienia z lekarzem.

Okresowe alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa (objawy < 4 dni w tygodniu lub utrzymujące się przez okres krótszy niż 4 tygodnie) należy leczyć w zależności od przebiegu choroby; leczenie można przerwać od razu po ustąpieniu objawów i wznowić w razie ponownego ich wystąpienia. W przypadku przewlekłego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa (objawy > 4 dni w tygodniu i utrzymujące się dłużej niż 4 tygodnie) można zalecić pacjentowi kontynuowanie leczenia w okresie ekspozycji na alergeny.

Doświadczenie kliniczne dotyczące stosowania 5 mg lewocetytryzyny w postaci tabletek powlekanych obejmuje 6-miesięczny okres leczenia.

Doświadczenie kliniczne z zastosowaniem cetyryzyny (racematu) w przewlekłej pokrzywce i przewlekłym alergicznym zapaleniu błony śluzowej nosa dotyczy okresu do 1 roku.

#### **4.3. Przeciwwskazania**

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

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

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

Nie zaleca się podawania tabletek powlekanych dzieciom w wieku poniżej 6 lat, ponieważ ta postać farmaceutyczna nie pozwala na odpowiednie dostosowanie dawki. Zaleca się stosowanie preparatów lewocetyryzyny w postaciach farmaceutycznych przeznaczonych dla dzieci.

Nie zaleca się stosowania lewocetyryzyny u niemowląt i małych dzieci w wieku poniżej 2 lat.

Należy zachować ostrożność podczas przyjmowania leku jednocześnie z alkoholem (patrz punkty 4.5 i 4.7).

Należy zachować ostrożność u pacjentów z ryzykiem zatrzymania moczu (np.: uszkodzenia rdzenia kręgowego, rozrost gruczołu krokowego), ponieważ lewocetyryzyna może zwiększać ryzyko zatrzymania moczu.

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

##### Substancje pomocnicze

Ten produkt zawiera laktozę, dlatego nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

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

Nie przeprowadzono badań interakcji lewocetyryzyny (w tym badań z induktorami CYP3A4); badania z zastosowaniem cetyryzyny (racematu) nie wykazały istotnych klinicznie niepożądanych interakcji (z antypiryną, pseudoefedryną, cymetydyną, ketokonazolem, erytromycyną, azytromycyną, glipizydem i diazepamem). Niewielkie zmniejszenie klirensu cetyryzyny (16%) zaobserwowano w badaniu, w którym cetyryzynę podawano wielokrotnie z teofiliną (400 mg raz na dobę); natomiast 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), ekspozycja na cetyryzynę zwiększyła się o około 40%, podczas gdy ekspozycja na rytonawir podczas jednoczesnego podawania cetyryzyny zmieniła się nieznacznie (-11%).

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

U wrażliwych pacjentów jednoczesne podawanie cetyryzyny lub lewocetyryzyny 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

Brak danych klinicznych dotyczących stosowania lewocetyryzyny w czasie ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka i (lub) płodu, przebieg porodu lub rozwój pourodzeniowy.

Należy zachować ostrożność przepisując produkt kobietom w ciąży lub karmiącym piersią.

#### 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, wykonujący potencjalnie niebezpieczne czynności lub obsługujący maszyny, powinni wziąć pod uwagę swoją reakcję na ten produkt leczniczy.

U pacjentów wrażliwych, jednoczesne stosowanie cetyryzyny lub lewocetyryzyny z alkoholem lub lekami o działaniu hamującym na ośrodkowy układ nerwowy, może nasilać wpływ leku na zdolność reagowania i koncentracji.

#### 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 przyjmującej lewocetyryzynę w dawce 5 mg odnotowano co najmniej jedno działanie niepożądane, w porównaniu z 11,3% pacjentów w grupie 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 lewocetyryzynę w dawce 5 mg i 1,8% (14/771) w grupie otrzymującej placebo.

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

<b>Działania niepożądane (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 lub bóle brzucha.

Działania niepożądane o charakterze sedatywnym, 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 zgłaszane po podaniu lewocetyryzyny lub placebo, występujące z częstością 1% lub większą.

<b>Klasyfikacja układów i narządów z uwzględnieniem terminów zalecanych przez MedDRA</b>	<b>Placebo (n = 83)</b>	<b>Lewocetyryzyna 5 mg (n = 159)</b>
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>		
Biegunka	0	3 (1,9%)
Wymioty	1 (1,2%)	1 (0,6%)
Zaparcia	0	2 (1,3%)
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>		
Senność	2 (2,4%)	3 (1,9%)
<b>Zaburzenia psychiczne</b>		
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.

<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 obserwowane po wprowadzeniu do obrotu przedstawiono według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania.

Częstość występowania zdefiniowano w następujący sposób:

- bardzo często ( $\geq 1/10$ ),
- często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ),
- niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ),
- rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ),
- bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ),
- częstość 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, trwała wysypka polekowa, 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 badań 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

e-mail: [ndl@urpl.gov.pl](mailto:ndl@urpl.gov.pl)

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

## **4.9. Przedawkowanie**

### Objawy

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

### Postępowanie po przedawkowaniu

Nie jest znane specyficzne antidotum dla lewocetyryzyny.

W przypadku przedawkowania zalecane jest leczenie objawowe i 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: R06AE09

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

Badania wiązania z receptorami wykazały, że lewocetyryzyna ma duże powinowactwo do ludzkich receptorów histaminowych H<sub>1</sub> (K<sub>i</sub> = 3,2 nmol/l). Lewocetyryzyna ma powinowactwo dwukrotnie większe niż cetyryzyna (K<sub>i</sub> = 6,3 nmol/l). Okres półtrwania dysocjacji wiązania lewocetyryzyny z receptorami H<sub>1</sub> 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 z udziałem zdrowych ochotników wykazały, że działanie dawki lewocetyryzyny równej połowie dawki cetyryzyny jest porównywalne do działania cetyryzyny, zarówno na skórę, jak i błonę śluzową nosa.

Właściwości farmakodynamiczne lewocetyryzyny badano w randomizowanych badaniach kontrolowanych.

W badaniu porównującym wpływ stosowania lewocetyryzyny w dawce 5 mg, desloratadyny w dawce 5 mg oraz placebo na pohlaminowy bąbel i rumień, leczenie lewocetyryzyną powodowało istotne ograniczenie powstawania bąbla i rumienia. Działanie to było najsilniejsze w ciągu pierwszych 12 godzin i utrzymywało się przez 24 godziny, (p<0,001), w porównaniu do placebo i desloratadyny.

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 leku.

Badania *in vitro* (komory Boydena i techniki warstw komórkowych) wykazały, że lewocetyryzyna hamuje, indukowaną eotaksyną, przezśródbłonkową migrację eozynofików przez komórki skóry i płuc. W farmakodynamicznym eksperymentalnym badaniu *in vivo* (technika okienek skórnych) u 14 dorosłych, w porównaniu z placebo, wykazano trzy główne rodzaje działań hamujących lewocetyryzyny w dawce 5 mg w ciągu pierwszych 6 godzin reakcji indukowanej pyłkami: hamowanie uwalniania VCAM-1, zmianę przepuszczalności naczyń, zmniejszenie napływu eozynofików.

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania lewocetyryzyny wykazano w kilku badaniach klinicznych kontrolowanych placebo z podwójnie ślełą próbą, przeprowadzonych u pacjentów dorosłych z sezonowym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa lub całorocznym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa, lub przewlekłym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa.

W kilku 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 (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. W czasie trwania badania, lewocetyryzyna znacząco poprawiła jakość życia pacjentów.

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność lewocetyryzyny w postaci tabletek u dzieci oceniano w dwóch badaniach klinicznych z kontrolą placebo, przeprowadzonych u pacjentów w wieku od 6 do 12 lat z sezonowym lub całorocznym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa. W obu badaniach lewocetyryzyna istotnie zmniejszyła stopień nasilenia objawów 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 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 kontrolą placebo uczestniczyło 166 pacjentów z przewlekłą pokrzywką idiopatyczną (85 pacjentów otrzymywało placebo, a 81 pacjentów lewocetyryzynę w dawce 5 mg raz na dobę przez okres 6 tygodni). Leczenie lewocetyryzyną istotnie zmniejszyło nasilenie świądu skóry w pierwszym tygodniu oraz w całym okresie leczenia, w porównaniu z placebo. Lewocetyryzyna powodowała ponadto większą poprawę jakości życia związanej ze stanem zdrowia, ocenianej na podstawie wskaźnika wpływu dolegliwości skórnych na jakość życia (ang. *Dermatology Life Quality Index*), w porównaniu z placebo.

Przewlekła idiopatyczna pokrzywka była zbadana jako model zaburzeń o charakterze pokrzywki. Uwalnianie histaminy jest czynnikiem przyczynowym występowania pokrzywki, dlatego można oczekiwać, że lewocetyryzyna będzie skuteczna także w łagodzeniu objawów rodzajów pokrzywek innych niż pokrzywka przewlekła idiopatyczna.

#### Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne:

Wpływ na reakcje skórne wywołane przez histaminę nie jest związany ze stężeniem leku w osoczu.

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

## **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 wchłaniana szybko i w znacznym stopniu. Maksymalne stężenie w osoczu występuje po 0,9 godz. od podania. Stan stacjonarny jest osiągnięty po dwóch dniach stosowania. Stężenia maksymalne wynoszą zwykle 270 ng/ml i 308 ng/ml, odpowiednio po jednorazowym i wielokrotnym podaniu dawki 5 mg. Stopień wchłaniania nie zależy od dawki ani od przyjmowania posiłków, jednak maksymalne stężenie jest mniejsze i występuje później.

#### Dystrybucja

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

#### Biotransformacja



Przemianom metabolicznym u ludzi podlega mniej niż 14% dawki lewocetyryzyny, dlatego różnice wynikające z genetycznego polimorfizmu lub równoczesnego przyjmowania inhibitorów enzymatycznych uważa się za mało istotne. Metabolizm następuje poprzez utlenianie pierścieni aromatycznych, N- i O-dealkilację oraz sprzęganie z tauryną. Reakcje dealkilacji przebiegają głównie z udziałem izoenzymu CYP 3A4, a utlenianie pierścieni aromatycznych z udziałem wielu 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.

#### Wydalanie

Okres półtrwania w osoczu u osób dorosłych wynosi  $7,9 \pm 1,9$  godzin. Średni pozorny klirens całkowity wynosi 0,63 ml/min/kg mc. Lewocetyryzyna i jej metabolity wydalone są głównie z moczem, średnio 85,4% dawki. Z kałem wydalone jest jedynie 12,9% dawki. Lewocetyryzyna wydalana jest 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 między kolejnymi 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%.

#### 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.

#### 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 osiągnięte 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 324 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 wydalone 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. Ponieważ 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).

### **5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego i toksycznego wpływu na reprodukcję, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1. Wykaz substancji pomocniczych**

*Rdzeń tabletki:*

Laktoza jednowodna

Celuloza mikrokrystaliczna

Krzemionka koloidalna bezwodna

Magnezu stearynian

*Otoczka (Opadry Y-1-7000 lub Aqua Polish 010 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 światłem.

### **6.5. Rodzaj i zawartość opakowania**

Blistry z folii Aluminium/Aluminium lub blistry perforowane z folii Aluminium/Aluminium podzielne na dawki pojedyncze, umieszczone w tekturowym pudełku i zawierające 7 lub 10 tabletek powlekanych.

Wielkość opakowań: 7 lub 10 tabletek powlekanych

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

#### **6.6. Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Bez specjalnych wymagań.

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

Biofarm Sp. z o.o.  
ul. Wałbrzyska 13  
60-198 Poznań

#### **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr 17689

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20 stycznia 2011 r.

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

04.07.2018