

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Cezera, 5 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Substancja pomocnicza: 88,63 mg laktozy w tabletkce.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Tabletki są powlekane, białe, okrągłe, dwuwypukłe ze ściętymi krawędziami.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie objawowe alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa (w tym przewlekłego zapalenia błony śluzowej nosa) oraz pokrzywki.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Tabletkę powlekaną należy przyjmować doustnie, połykać w całości, popijając płynem. Tabletkę można przyjmować z pokarmem lub bez pokarmu. Zaleca się przyjmowanie dawki dobowej w jednej dawce.

Dorośli i młodzież w wieku 12 lat i powyżej:

Zalecana dawka dobowy wynosi 5 mg (1 tabletki powlekana).

Pacjenci w wieku podeszłym:

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

Dzieci w wieku od 6 do 12 lat:

Zalecana dawka dobowy wynosi 5 mg (1 tabletki powlekana).

U dzieci w wieku od 2 do 6 lat nie można dostosować dawki lewocetyryzyny w postaci tabletek powlekanych. Zaleca się podawanie lewocetyryzyny w postaci farmaceutycznej przeznaczonej do stosowania u dzieci.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek:

Dawkę leku należy ustalać indywidualnie w zależności od stopnia niewydolności nerek. Dawkowanie należy dostosować zgodnie z poniższą tabelą. Aby skorzystać z tabeli dawkowania, należy obliczyć

klirens kreatyniny u pacjenta (Cl_{kr}) w ml/min. Cl_{kr} (ml/min) można obliczyć na podstawie stężenia kreatyniny (mg/dl) w surowicy krwi, posługując się następującym wzorem:

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

Modyfikacja dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek:

<i>Grupa</i>	<i>Klirens kreatyniny (ml/min)</i>	<i>Dawka i częstota podawania</i>
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 choroba nerek – pacjenci dializowani	<10	Przeciwwskazane

U dzieci i młodzieży z zaburzeniami czynności nerek należy indywidualnie dostosować dawkę biorąc pod uwagę klirens nerkowy oraz masę ciała pacjenta. Brak specyficznych danych dla dzieci z zaburzeniami czynności nerek.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby:

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów wyłącznie z zaburzeniami czynności wątroby. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby oraz z zaburzeniami czynności nerek zaleca się dostosowanie dawki (patrz powyżej „Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek”).

Czas trwania leczenia:

Okresowe alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa (objawy <4 dni w tygodniu lub utrzymujące się krócej niż 4 tygodnie) należy leczyć zgodnie ze specyfiką choroby i jej historią; leczenie można przerwać od razu po ustąpieniu objawów i wznowić po ponownym ich wystąpieniu. 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 alergen. Doświadczenie kliniczne dotyczące stosowania 5 mg lewocetyryzyny w postaci tabletek powlekanych obejmuje 6-miesięczny okres leczenia. Doświadczenie kliniczne z zastosowaniem racematu w przewlekłej pokrzywce i przewlekłym alergicznym zapaleniu błony śluzowej nosa dotyczy okresu do jednego roku.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na lewocetyryzynę, inne pochodne piperazyny lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek z klirensem kreatyniny mniejszym niż 10 ml/min.

Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

U dzieci w wieku poniżej 6 lat stosowanie lewocetyryzyny w postaci tabletek powlekanych nie jest zalecane, gdyż ta forma leku nie daje możliwości odpowiedniego dostosowania dawki.

Zaleca się stosowanie postaci farmaceutycznych lewocetyryzyny przeznaczonych dla dzieci.

Stosowanie lewocetyryzyny u niemowląt i dzieci w wieku poniżej 2 lat nie jest zalecane.

Zaleca się ostrożność podczas jednoczesnego przyjmowania z alkoholem (patrz punkt 4.5).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań interakcji z lewocetyryzyną (w tym brak badań z substancjami indukującymi CYP3A4). Badania z racemiczną cetyryzyną nie wykazały istotnych klinicznie niepożądanych interakcji z pseudoefedryną, cymetydyną, ketokonazolem, erytromycyną, azytromycyną, glipizydem oraz diazepamem. W badaniu po podaniu wielokrotnym z teofiliną (400 mg raz na dobę) klirens cetyryzyny zmniejszył się w niewielkim stopniu (o 16%); natomiast teofiliny pozostał niezmieniony podczas jednoczesnego podawania cetyryzyny.

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

U pacjentów wrażliwych jednoczesne podawanie cetyryzyny lub lewocetyryzyny z alkoholem lub lekami hamującymi czynność ośrodkowego układu nerwowego może wpływać na czynność ośrodkowego układu nerwowego, chociaż wykazano, że racemiczna cetyryzyna nie nasila działania alkoholu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Brak danych klinicznych dotyczących stosowania lewocetyryzyny w okresie ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na ciążę, rozwój zarodka i (lub) płodu, przebieg porodu lub rozwój pourodzeniowy. Należy zachować ostrożność w przypadku przepisywania leku 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 zalecanych dawkach osłabiała koncentrację uwagi, zdolność reagowania lub zdolność prowadzenia pojazdów. Niemniej jednak, u niektórych pacjentów może wystąpić senność, zmęczenie i astenia podczas stosowania produktu Cezero. Zatem pacjenci zamierzający prowadzić pojazdy, wykonywać potencjalnie niebezpieczne czynności lub obsługiwać urządzenia mechaniczne w ruchu powinni wziąć pod uwagę swoją reakcję na produkt leczniczy.

4.8 Działania niepożądane

W badaniach terapeutycznych z udziałem kobiet i mężczyzn w wieku od 12 do 71 lat, u 15,1% pacjentów z grupy przyjmującej 5 mg lewocetyryzyny odnotowano wystąpienie przynajmniej jednego działania niepożądanego w porównaniu do 11,3% w grupie przyjmującej placebo. 91,6% tych działań niepożądanych leku miało nasilenie łagodne do umiarkowanego.

W badaniach terapeutycznych odsetek pacjentów wycofanych z badania z powodu zdarzeń niepożądanych wynosił 1,0% (9/935) w grupie przyjmującej lewocetyryzynę w dawce 5 mg oraz 1,8% (14/771) w grupie otrzymującej placebo.

W klinicznych badaniach terapeutycznych z lewocetyryzyną wzięło udział 935 osób, którym podawano lek w zalecanej dawce dobowej 5 mg. W tej grupie następujące działania niepożądane występowały po zastosowaniu lewocetyryzyny w dawce 5 mg lub placebo u 1% lub więcej pacjentów (często: >1/100, <1/10):

Działania niepożądane (zgodnie z terminologią działań niepożądanych WHO, ang. WHOART)	Placebo (n = 771)	Lewocetyryzyna 5 mg (n = 935)
Bóle 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 >1/1000, <1/100), takie jak: astenia i ból brzucha.

Przypadki niepożądanego działania sedatywnego leku, takie jak: senność, zmęczenie i astenia występowały częściej (8,1%) podczas stosowania lewocetyryzyny w dawce 5 mg niż podczas stosowania placebo (3,1%).

Oprócz wymienionych powyżej działań niepożądanych, zgłaszanych podczas badań klinicznych, donoszono o bardzo rzadkich przypadkach następujących działań niepożądanych zgłaszanych po wprowadzeniu leku do obrotu:

- Zaburzenia układu immunologicznego: nadwrażliwość, w tym anafilaksja
- Zaburzenia psychiczne: agresja, pobudzenie
- Zaburzenia układu nerwowego: drgawki
- Zaburzenia oka: zaburzenia widzenia
- Zaburzenia serca: kołatanie serca
- Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: duszność
- Zaburzenia żołądka i jelit: nudności
- Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: zapalenie wątroby
- Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: obrzęk naczynioruchowy, utrwalona wysypka polekowa, świąd, wysypka, pokrzywka.
- Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości: ból mięśni
- Badania diagnostyczne: zwiększenie masy ciała, nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Objawem przedawkowania może być senność u osób dorosłych oraz początkowo pobudzenie i niepokój, a następnie senność u dzieci.

Postępowanie po przedawkowaniu

Nie jest znane specyficzne antidotum dla lewocetyryzyny.

W przypadku przedawkowania zalecane jest leczenie objawowe lub podtrzymujące. Jeżeli od zażycia zbyt dużej dawki leku nie minęło zbyt dużo czasu, 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: R06AE09.

Lewocetyryzyna, R-enancjomer cetyryzyny, jest silnym i selektywnym antagonistą obwodowych receptorów H₁.

Badania wiązania z receptorami wykazały duże powinowactwo lewocetyryzyny do receptorów H_1 ($K_i = 3,2$ nmol/l) u ludzi. Lewocetyryzyna ma dwukrotnie większe powinowactwo niż cetyryzyna ($K_i = 6,3$ nmol/l). Okres półtrwania procesu odłączania lewocetyryzyny od receptorów H_1 wynosi 115 ± 38 min.

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

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 błonę śluzową nosa.

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

W badaniu porównującym działanie lewocetyryzyny w dawce 5mg, desloratadyny w dawce 5 mg, oraz placebo na powstawanie pęcherzy i zaczerwienienia skóry indukowanych histaminą, leczenie lewocetyryzyną powodowało istotne hamowanie powstawania pęcherzy i rumienia, przy czym 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 kontrolowanych placebo badaniach klinicznych, dotyczących objawów wywołanych ekspozycją na pyłki roślin w modelu z użyciem komory prowokacyjnej, początek działania lewocetyryzyny w dawce wynoszącej 5 mg obserwowano po 1 godzinie od podania leku.

Badania *in vitro* (komory Boydena oraz linie komórkowe) wykazują, że lewocetyryzyna hamuje przezróżbłonkową migrację eozynofików indukowaną eotaksyną zarówno w komórkach skóry, jak i płuc. Farmakodynamiczne doświadczalne badanie *in vivo* (technika okienka skórniego) u 14 dorosłych pacjentów, w porównaniu z placebo, wykazało, trzy główne działania hamujące lewocetyryzyny w dawce 5 mg w czasie pierwszych 6 godzin reakcji alergicznej indukowanej pyłkami: hamowanie uwalniania VCAM-1, zmiana przepuszczalności naczyń oraz zmniejszenie napływu eozynofików. Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania lewocetyryzyny wykazano w kilku badaniach kontrolowanych placebo z podwójnie ślepą próbą, przeprowadzonych u 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 znacznie lepiej hamowała objawy alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa, w tym niedrożności nosa.

W trwającym 6 miesięcy badaniu klinicznym z udziałem 551 pacjentów (w tym 276 pacjentów leczonych lewocetyryzyną) z przewlekłym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa (objawy obecne 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, bez zjawiska tachyfilaksji. Przez cały czas trwania badania lewocetyryzyna istotnie poprawiała jakość życia pacjentów.

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania lewocetyryzyny w postaci tabletek u dzieci oceniano w dwóch kontrolowanych placebo badaniach klinicznych, 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.

W badaniu klinicznym kontrolowanym placebo, w którym uczestniczyło 166 pacjentów z przewlekłą idiopatyczną pokrzywką, 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. Uwalnianie histaminy jest przyczyną występowania pokrzywki, dlatego można oczekiwać, że lewocetyryzyna będzie skuteczna także w łagodzeniu objawów pokrzywek innych niż przewlekła idiopatyczna pokrzywka.

Zależności farmakokinetyczne i farmakodynamiczne:

Wpływ na reakcje skórne wywołane przez histaminę nie był związany ze stężeniem leku w osoczu. EKG nie wykazywało istotnego wpływu lewocetyryzyny na odstęp QT.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetyka lewocetyryzyny jest liniowa, nie zależy od dawki i czasu, wykazuje małą zmiennością osobniczą. Profil farmakokinetyczny jest taki sam zarówno w przypadku podawania pojedynczego enancjomeru, jak i podczas podawania cetyryzyny. W czasie wchłaniania i eliminacji nie dochodzi do odwrócenia chiralności.

Wchłanianie:

Lewocetyryzyna jest szybko i w dużym stopniu wchłaniana po podaniu doustnym. Maksymalne stężenie w osoczu występuje w ciągu 0,9 godziny po podaniu. Stan stacjonarny uzyskuje się po dwóch dniach. Maksymalne stężenia wynoszą zazwyczaj 270 ng/ml oraz 308 ng/ml, odpowiednio po jednorazowym i wielokrotnym doustnym podaniu dawki 5 mg. Stopień wchłaniania nie zależy od dawki ani od przyjmowania pokarmu, ale stężenie maksymalne ulega zmniejszeniu oraz występuje później.

Dystrybucja:

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

Lewocetyryzyna wiąże się w 90% z białkami osocza. Dystrybucja lewocetyryzyny jest ograniczona, ponieważ objętość dystrybucji wynosi 0,4 l/kg.

Biotransformacja:

U ludzi metabolizowane jest mniej niż 14% dawki lewocetyryzyny, dlatego różnice wynikające z polimorfizmu genetycznego lub jednoczesnego przyjmowania inhibitorów enzymatycznych uważa się za mało istotne.. Szlaki metaboliczne lewocetyryzyny obejmują: utlenianie aromatyczne, N- i O-dealkilację oraz sprzęganie z tauryną. Reakcje dealkilacji zachodzą przede wszystkim z udziałem CYP 3A4, podczas gdy utlenianie aromatyczne przebiega z udziałem licznych i (lub) niezidentyfikowanych izoform CYP. Lewocetyryzyna w stężeniach znacznie większych od maksymalnych stężeń uzyskiwanych po podaniu doustnie dawki 5 mg, nie miała wpływu na aktywność izoenzymów CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 oraz 3A4.

Z powodu niewielkiego stopnia metabolizmu oraz braku potencjału hamowania metabolicznego, mało prawdopodobna jest interakcja lewocetyryzyny z innymi substancjami lub odwrotnie.

Eliminacja:

Okres półtrwania w osoczu u osób dorosłych wynosi $7,9 \pm 1,9$ godzin. Średni pozorny całkowity klirens wynosi 0,63 ml/min/kg. Lewocetyryzyna i jej metabolity są wydalone głównie z moczem, co stanowi średnio 85,4% podanej 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 całkowity klirens lewocetyryzyny z organizmu zależy od klirensu kreatyniny. Zaleca się zatem dostosowanie odstępów pomiędzy podawaniem kolejnych dawek lewocetyryzyny, w zależności

od klirensu kreatyniny u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. U pacjentów z schyłkową chorobą nerek z bezmoczem całkowity klirens leku z organizmu jest zmniejszony o około 80% w porównaniu z osobami zdrowymi. Ilość lewocetyryzyny usuwana podczas standardowej 4-godzinnej hemodializy wynosiła <10%.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, uzyskane na podstawie 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 mikrokryształiczna
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki:

Laktoza jednowodna
Hypromeloza 6cP
Tytanu dwutlenek (E 171)
Makrogol 3000
Triacetyna

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

7 lub 10 tabletek powlekanych w blistrze (folia Aluminium/PVC/PVDC), w tekturowym pudełku,
Opakowania: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 60, 90, 98 oraz 100 tabletek powlekanych.

7 lub 10 tabletek powlekanych w blistrze (folia Aluminium/OPA/Aluminium/PVC), w tekturowym pudełku.

Opakowania: 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 60, 90, 98 oraz 100 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 szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Słowenia

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

Pozwolenie nr 14779

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

30.07.2008

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

22.07.2011