

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

L-Cetirinox, 5 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Levocetirizini dihydrochloridum

Każda tabletki powlekana zawiera 5 mg lewocetyryzyny dichlorowodoru (co odpowiada 4,2 mg lewocetyryzyny).

Substancja pomocnicza: każda tabletki powlekana zawiera 64 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana.

Tabletki powlekane są białe lub prawie białe, owalne, obustronnie wypukłe, oznakowane „L9CZ” po jednej stronie i „5” po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Objawowe leczenie alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i przewlekłej idiopatycznej pokrzywki.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Dorośli i młodzież w wieku 12 lat i powyżej:

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

Osoby w podeszłym wieku

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

Dzieci w wieku od 6 do 12 lat

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

Dzieci w wieku od 2 do 6 lat

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

Stosowanie lewocetyryzyny u niemowląt i małych dzieci w wieku poniżej 2 lat nie jest zalecane ze względu na brak danych dotyczących tej populacji (patrz także punkt 4.4).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek:

Odstępy czasu pomiędzy kolejnymi dawkami muszą być ustalone indywidualnie w zależności od wydolności nerek. Dawkowanie należy dostosować zgodnie z poniższą tabelą. Aby skorzystać z tabeli dawkowania, należy obliczyć klirens kreatyniny (Cl_{kr}) wyrażony w ml/min. Klirens kreatyniny (ml/min) można obliczyć na podstawie stężenia kreatyniny w surowicy krwi (mg/dl) posługując się następującym wzorem:

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

Dostosowanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek:

Grupa	Klirens kreatyniny (ml/min)	Dawkowanie i częstota podawania
Prawidłowa czynność nerek	≥ 80	1 tabletka raz na dobę
Łagodne zaburzenia czynności nerek	50-79	1 tabletka raz na dobę
Umiarkowane zaburzenia czynności nerek	30-49	1 tabletka co 2 dni
Ciężkie zaburzenia czynności nerek	< 30	1 tabletka co 3 dni
Schyłkowa niewydolność nerek - pacjenci poddawani dializie	< 10	Lek przeciwwskazany.

U dzieci z zaburzeniami czynności nerek, dawka musi być dostosowana indywidualnie, na podstawie wartości klirensu nerkowego i masy ciała. Brak szczegółowych danych dotyczących stosowania leku u 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 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 w czasie krótszym niż 4 tygodnie) musi być leczone w zależności od przebiegu choroby; leczenie można przerwać od razu po ustąpieniu objawów i wznowić kiedy objawy powrócą. Doświadczenie kliniczne z zastosowaniem racematu w leczeniu przewlekłej pokrzywki i przewlekłego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa dotyczy okresu do 1 roku.

4.3 Przeciwwskazania

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

Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek z klirensem kreatyniny poniżej 10 ml/min.

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nie zaleca się stosowania tabletek lewocetyryzyny u dzieci w wieku poniżej 6 lat, ponieważ obecnie dostępne tabletki powlekane, jeszcze nie pozwalają na odpowiednie dostosowanie dawki.

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

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

4.5 Interakcje z innymi lekami 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 pseudoefedryną, cymetydyną, ketokonazolem, erytromycyną, azytromycyną, glipizydem i diazepamem). Niewielkie zmniejszenie klirensu cetyryzyny (16%) zaobserwowano w badaniu po podaniu wielokrotnym z teofiliną (400 mg raz na dobę); podczas gdy jednoczesne podawanie cetyryzyny nie wpływało na klirens teofiliny.

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

U pacjentów wrażliwych, podawanie cetyryzyny lub lewocetyryzyny równocześnie z alkoholem lub innymi środkami hamującymi czynność OUN może wpływać na ośrodkowy układ nerwowy, chociaż wykazano, że racemat cetyryzyny nie nasila działania alkoholu.

4.6 Ciąża i laktacja

Brak danych klinicznych dotyczących stosowania lewocetyryzyny w okresie ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka i płodu, przebieg porodu lub rozwój pourodzeniowy. Należy zachować ostrożność przepisując lek kobietom w ciąży lub karmiącym piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Porównawcze badania kliniczne nie wykazały, aby lewocetyryzyna w zalecanych dawkach osłabiała koncentrację uwagi, zdolność reagowania lub zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych.

Niemniej jednak u niektórych pacjentów może wystąpić senność, zmęczenie i osłabienie podczas leczenia lewocetyryzyną. Dlatego też, pacjenci, którzy zamierzają prowadzić pojazdy mechaniczne, wykonują potencjalnie niebezpieczne czynności lub obsługują 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 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 łagodne lub umiarkowane nasilenie.

W badaniach terapeutycznych odsetek pacjentów, którzy zostali wycofani z badania z powodu zdarzeń 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: $>1/100$, $<1/10$) po zastosowaniu lewocetyryzyny w dawce 5 mg lub placebo:

Działania niepożądane (zgodnie z terminologią działań niepożądanych WHO - WHOART)	Placebo (n = 771)	Lewocetyryzyna 5 mg (n = 935)
Ból głowy	25 (3,2%)	24 (2,6%)
Senność	11 (1,4%)	49 (5,2%)
Suchość w jamie ustnej	12 (1,6%)	24 (2,6%)
Zmęczenie	9 (2,1%)	23 (2,5%)

Obserwowano też inne, niezbyt często występujące działania niepożądane (niezbyt często >1/1000, <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%).

Ponadto oprócz wymienionych powyżej działań niepożądanych zgłaszanych podczas badań klinicznych, po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano bardzo rzadkie przypadki następujących działań niepożądanych.

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

4.9 Przedawkowanie

a) Objawy przedawkowania

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

b) Postępowanie po przedawkowaniu

Nie jest znane specyficzne antidotum dla lewocetyryzyny.

W przypadku przedawkowania zalecane jest leczenie objawowe lub podtrzymujące. Należy rozważyć płukanie żołądka, jeżeli upłynęło niewiele czasu od przyjęcia leku. Lewocetyryzyna nie jest skutecznie usuwana za pomocą hemodializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwhistaminowe do stosowania ogólnego, pochodne piperazyny; kod ATC: R06A E09.

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

Badania wiązania z receptorami wykazały, że lewocetyryzyna ma duże powinowactwo do ludzkich receptorów H_1 ($K_i = 3,2 \text{ nmol/l}$). Lewocetyryzyna ma powinowactwo dwukrotnie większe niż cetyryzyna ($K_i = 6,3 \text{ nmol/l}$). Okres półtrwania dysocjacji wiązania lewocetyryzyny z receptorami H_1 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 lewocetyryzyny w dawce równej połowie dawki cetyryzyny jest porównywalne do działania cetyryzyny, zarówno na skórę, jak i na błonę śluzową nosa.

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

W badaniu, w którym porównywano wpływ lewocetyryzyny w dawce 5 mg, desloratadyny w dawce 5 mg i placebo na pohistaminowy bąbel i rumień, leczenie lewocetyryzyną powodowało istotne hamowanie bąbla i rumienia; było ono najsilniejsze w ciągu pierwszych 12 godzin i utrzymywało się przez 24 godziny, ($p < 0,001$) w porównaniu z placebo i desloratadyną.

Początek działania lewocetyryzyny w dawce 5 mg w zakresie kontroli objawów wywołanych ekspozycją na pyłki obserwowano po 1 godzinie od podania leku w kontrolowanych placebo badaniach w modelu komory do prowokacji alergenowej.

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

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

W trwającym 6 miesięcy badaniu klinicznym z udziałem 551 dorosłych pacjentów (w tym 276 leczonych lewocetyryzyną) z przewlekłym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa (objawy utrzymywały się przez 4 dni w tygodniu, przez co najmniej 4 kolejne tygodnie) i uczulonych na roztocza kurzu domowego i pyłki traw, wykazano, że lewocetyryzyna w dawce 5 mg była klinicznie i statystycznie istotnie bardziej skuteczna niż placebo w łagodzeniu wszystkich objawów alergicznego zapalenia błony śluzowej przez cały czas trwania badania; nie występowało zjawisko tachyfilaksji. Przez cały czas trwania badania lewocetyryzyna znacząco poprawiała jakość życia pacjentów.

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania lewocetyryzyny w postaci tabletek u dzieci badano w dwóch kontrolowanych placebo badaniach klinicznych, w których uczestniczyli pacjenci w wieku 6 do 12 lat odpowiednio z sezonowym i całorocznym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa. W obu badaniach, lewocetyryzyna znacząco łagodziła objawy i poprawiała jakość życia pacjentów zależną od ich stanu zdrowia.

W kontrolowanym placebo badaniu klinicznym, w którym uczestniczyło 166 pacjentów z przewlekłą pokrzywką idiopatyczną (85 pacjentów otrzymywało placebo i 81 pacjentów otrzymywało lewocetyryzynę w dawce 5 mg raz na dobę przez okres ponad 6 tygodni). Leczenie lewocetyryzyną powodowało znaczące zmniejszenie nasilenia świądu w pierwszym tygodniu i przez cały okres leczenia w porównaniu do placebo. Lewocetyryzyna w porównaniu z placebo w znacznym stopniu poprawiała zależną od stanu zdrowia jakość życia pacjentów określaną na podstawie dermatologicznego indeksu jakości życia (ang. Dermatology Life Quality Index).

Zależności farmakokinetyczne i farmakodynamiczne

Lewocetyryzyna w dawce 5 mg działała hamująco w podobny sposób na wywołany histaminą odczyn bąbel i rumień, jak cetyryzyna w dawce 10 mg. Tak jak w przypadku cetyryzyny wpływ na reakcje skórne wywołane przez histaminę nie był związany ze stężeniem 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 międzyosobniczą. Profil farmakokinetyczny jest taki sam w przypadku podania samego enancjomeru, jak i w przypadku podania cetyryzyny. Podczas procesu wchłaniania i eliminacji nie dochodzi do odwrócenia chiralności.

Wchłanianie

Lewocetyryzyna wchłania się szybko i w znacznym stopniu po podaniu doustnym. Maksymalne stężenie w osoczu występuje po 0,9 h od podania. Stan stacjonarny jest osiągany po dwóch dniach. Stężenie maksymalne wynosi zwykle 270 ng/ml i 308 ng/ml, odpowiednio po jednorazowym i wielokrotnym podaniu dawki 5 mg. Stopień wchłaniania nie jest zależny od dawki ani od przyjmowania pokarmu, ale maksymalne stężenie jest zmniejszone i występuje później.

Dystrybucja

Brak danych dotyczących dystrybucji tkankowej u ludzi i przenikania lewocetyryzyny przez barierę krew-mózg. U szczurów i psów największe stężenia leku stwierdzono w nerkach i wątrobie, najmniejsze w kompartmentcie ośrodkowego układu nerwowego.

Lewocetyryzyną 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% dawki lewocetyryzyny, dlatego różnice wynikające z polimorfizmu genetycznego lub równoczesnego przyjmowania inhibitorów enzymatycznych uważa się za mało istotne. Szlaki metaboliczne obejmują: utlenianie pierścienia aromatycznego, N- i O-dealkilację oraz sprzęganie z tauryną. Reakcje dealkilacji przebiegają głównie z udziałem cytochromu CYP 3A4, podczas gdy utlenianie pierścienia aromatycznego przebiega z udziałem licznych i (lub) niezidentyfikowanych izoform CYP. Lewocetyryzyna w stężeniach znacznie większych niż stężenia maksymalne występujące po podaniu dawki doustnej 5 mg nie 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.

Wydalenie

Okres półtrwania w osoczu u osób dorosłych wynosi $7,9 \pm 1,9$ godziny. Średni pozorny całkowity klirens wynosi 0,63 ml/min/kg mc. Lewocetyryzyna i jej metabolity wydane są głównie z moczem, średnio 85,4% dawki. Z kałem wydane jest tylko 12,9% dawki. Lewocetyryzyna wydala się zarówno wyniku przesączania kłębuszkowego, jak i aktywnego wydzielania kanalikowego.

Zaburzenia czynności nerek

Pozorny klirens lewocetyryzyny z organizmu zależy od klirensu kreatyniny. Dlatego u pacjentów z umiarkowanym i ciężkim zaburzeniem czynności nerek zaleca się dostosowanie przerw pomiędzy dawkami lewocetyryzyny w zależności od klirensu kreatyniny. U osób ze schyłkową niewydolnością nerek z bezmoczem całkowity klirens leku z organizmu jest zmniejszony o około 80% w porównaniu z osobami zdrowymi. Ilość lewocetyryzyny usunięta w czasie standardowego czterogodzinnego zabiegu hemodializy wynosiła <10%.

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 mikrokrystaliczna

Magnezu stearynian

Otoczka tabletki:

Hypromeloza

Tytanu dwutlenek (E171)

Makrogol 400

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PVC/PVDC/Aluminium lub OPA/Aluminium/PVC/Aluminium.

Wielkości opakowań:

Blistry zawierające 1, 2, 4, 5, 7, 10, 14, 15, 20, 21, 28, 30, 40, 50, 56, 60, 70, 90, 100, 112 lub 120 tabletek.

Blistry podzielne na dawki pojedyncze: 30 x 1 tabletki.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Actavis Group PTC ehf.

Reykjavíkurvegi 76-78

220 Hafnarfjörður

Islandia

8. **NUMER(-Y) POZWOLENIA(-Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**
9. **DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**
10. **DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**