

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Lirra, 5 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 5 mg lewocetyryzyny dichlorowodorku.

Substancja pomocnicza: każda tabletka zawiera 60,27 mg laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Białe, owalne, obustronnie wypukłe tabletki powlekane z wytłoczonymi po jednej stronie dwiema literami „G” rozdzielonymi linią podziału i gładkie po drugiej stronie. Tabletkę można podzielić na połowy.

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

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.

Dorośli i młodzież w wieku 12 lat i powyżej:

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

Pacjenci w podeszłym wieku:

U pacjentów w podeszłym wieku 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 dobową wynosi 5 mg (1 tabletka powlekana).

Dzieci w wieku od 2 do 6 lat:

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

Niemowlęta i małe dzieci w wieku poniżej 2 lat:
Nie zaleca się stosowania lewocetyryzyny.

Dorośli pacjenci z zaburzeniami czynności nerek:
Odstępy pomiędzy kolejnymi dawkami muszą być ustalone indywidualnie w zależności od stopnia wydolności nerek. Dawkowanie należy dostosować 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) stosując następujący wzór:

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

Dostosowanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek:

Grupa	Klirens kreatyniny (ml/min)	Dawka i częstość podawania
Prawidłowa czynność nerek	≥ 80	5 mg raz na dobę
Lekkie zaburzenia czynności nerek	50 – 79	5 mg raz na dobę
Umiarkowane zaburzenia czynności nerek	30 – 49	5 mg co 2 dni
Ciężkie zaburzenia czynności nerek	< 30	5 mg co 3 dni
Schyłkowa niewydolność nerek – pacjenci dializowani	< 10	Lek przeciwwskazany

U dzieci z zaburzeniami czynności nerek dawkę należy dostosować indywidualnie uwzględniając klirens nerkowy i masę ciała. Brak szczegółowych danych dotyczących stosowania u dzieci z zaburzeniami czynności nerek.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby:

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów wyłącznie z zaburzeniami czynności wątroby. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby oraz z zaburzeniami czynności nerek zaleca się dostosowywanie dawki (patrz powyżej: Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek).

Czas trwania leczenia:

Okresowe alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa (objawy występujące < 4 dni w tygodniu lub utrzymujące się krócej niż 4 tygodnie) należy leczyć w zależności od przebiegu choroby w wywiadzie. Leczenie można przerwać od razu po ustąpieniu objawów i wznowić w razie ponownego ich wystąpienia. Obecne doświadczenie kliniczne dotyczące stosowania lewocetyryzyny w dawce 5 mg w postaci tabletek powlekanych obejmuje 6-miesięczny okres leczenia. Dostępne są badania kliniczne z zastosowaniem racematu (cetyryzyny) przez okres do 1 roku w leczeniu przewlekłej pokrzywki oraz przewlekłego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa.

4.3 Przeciwwskazania

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

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

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nie zaleca się stosowania lewocetytryzyny u niemowląt i małych dzieci w wieku poniżej 2 lat. Zaleca się zachowanie ostrożności podczas przyjmowania leku jednocześnie z alkoholem (patrz: Interakcje). Nie zaleca się podawania tabletek powlekanych dzieciom w wieku od 2 do 6 lat, ponieważ nie jest możliwe odpowiednie dostosowanie dawki w przypadku tej postaci leku. Zaleca się stosowanie produktów zawierających lewocetytryzynę w postaciach farmaceutycznych przeznaczonych dla dzieci.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji lewocetytryzyny (w tym badań z induktorami CYP3A4). Badania z zastosowaniem racematu cetytryzyny nie wykazały istotnych klinicznie niepożądanych interakcji (z pseudofedryną, cymetydyną, ketokonazolem, erytromycyną, azytromycyną, glipizydem i diazepamem). Niewielkie zmniejszenie klirensu cetytryzyny (16%) zaobserwowano w badaniu po podaniu wielokrotnym z teofiliną (400 mg raz na dobę); natomiast jednoczesne podawanie cetytryzyny nie zmieniało rozmieszczenia teofiliny.

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

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

4.6 Ciąża i laktacja

Brak danych klinicznych dotyczących stosowania lewocetytryzyny w czasie ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka/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

W porównawczych badaniach klinicznych nie wykazano, aby lewocetytryzyna w zalecanej dawce upośledzała sprawność umysłową, zdolność reagowania lub zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych.

Jednakże niektórzy pacjenci mogą odczuwać senność, zmęczenie i osłabienie podczas leczenia lewocetytryzyną. Dlatego pacjenci zamierzający prowadzić pojazdy mechaniczne, wykonywać potencjalnie niebezpieczne czynności lub obsługiwać urządzenia mechaniczne w ruchu, powinni wziąć pod uwagę swoją reakcję na produkt leczniczy.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane przedstawiono stosując następującą konwencję:

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 ($\leq 1/10\,000$)

Nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Niezbyst często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)	Bardzo rzadko ($\leq 1/10\ 000$)
Badania diagnostyczne				zwiększenie masy ciała, nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby
Zaburzenia układu immunologicznego				nadwrażliwość, w tym anafilaksja
Zaburzenia psychiczne				agresja, pobudzenie
Zaburzenia układu nerwowego		bóle głowy, senność		drgawki
Zaburzenia oka				zaburzenia widzenia
Zaburzenia serca				kołatanie serca
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia				dusznosc
Zaburzenia żołądka i jelit		suchość w jamie ustnej	ból brzucha	nudności
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych				zapalenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej				obrzęk naczynioruchowy, trwałe wyprysk polekowy, świąd, wysypka, pokrzywka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości			osłabienie	bóle mięśni
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		zmęczenie		

4.9 Przedawkowanie

a) Objawy

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

b) Postępowanie w razie przedawkowania

Nie jest znane specyficzne antidotum dla lewocetyryzyny.

W razie przedawkowania zalecane jest leczenie objawowe lub podtrzymujące. Jeżeli upłynęło niewiele czasu od przyjęcia leku, 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: R06A E09.

Lewocetyryzyna, (R)-enancjomer cetyryzyny, jest silnym i wybiórczym antagonistą obwodowych receptorów H_1 .

Badania dotyczące wiązania z receptorami wykazały, że lewocetyryzyna ma duże powinowactwo do receptorów H_1 u ludzi ($K_i = 3,2 \text{ nmol/l}$). Powinowactwo lewocetyryzyny do tych receptorów jest dwukrotnie większe niż cetyryzyny ($K_i = 6,3 \text{ nmol/l}$). Okres półtrwania procesu odłączania lewocetyryzyny od receptorów H_1 wynosi $115 \pm 38 \text{ min}$. Po 4 godzinach od jednorazowego podania lewocetyryzyny stwierdzono wysycenie receptorów w 90%, a po 24 godzinach w 57%.

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

Właściwości farmakodynamiczne lewocetyryzyny oceniano w randomizowanych, kontrolowanych badaniach.

W badaniu porównującym działanie lewocetyryzyny w dawce 5 mg, desloratadyny w dawce 5 mg i placebo na wywołany przez histaminę bąbel pokrzywkowy i rumień, leczenie lewocetyryzyną istotnie zmniejszało tworzenie się bąbla pokrzywkowego oraz 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 kontrolowanych placebo, dotyczących łagodzenia objawów wywołanych ekspozycją na pyłki roślin w modelu z użyciem komory prowokacyjnej początek działania lewocetyryzyny w dawce 5 mg obserwowano po 1 godzinie od podania leku.

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

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

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność lewocetyryzyny w postaci tabletek u dzieci oceniano w dwóch, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych, w których uczestniczyli pacjenci w wieku 6 do 12 lat z sezonowym lub całorocznym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa. W obydwu badaniach klinicznych, lewocetyryzyna znacząco łagodziła objawy oraz poprawiała jakość życia zależną od stanu zdrowia.

W kontrolowanym placebo badaniu klinicznym, w którym uczestniczyło 166 pacjentów z przewlekłą pokrzywką idiopatyczną, 85 pacjentów przyjmowało placebo, a 81 pacjentów otrzymywało lewocetyryzynę w dawce 5 mg raz na dobę przez 6 tygodni. Leczenie lewocetyryzyną powodowało istotne zmniejszenie nasilenia świądu w pierwszym tygodniu oraz w całym okresie leczenia, w porównaniu z placebo. Lewocetyryzyna powodowała także większą poprawę zależnej od stanu zdrowia jakości życia, ocenianej na podstawie wskaźnika jakości życia w chorobach dermatologicznych (ang. *Dermatology Life Quality Index*), w porównaniu z placebo.

Zależność między farmakokinetyką i farmakodynamiką:

Wpływ na reakcje skórne wywołane przez histaminę nie jest 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 osobniczą. Profil farmakokinetyczny w przypadku podania samego enancjomeru jest taki sam, jak w przypadku podania cetyryzyny. Podczas procesu wchłaniania i eliminacji nie dochodzi do odwrócenia chiralności.

Wchłanianie:

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

Dystrybucja:

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

Metabolizm:

U ludzi metabolizowane jest mniej niż 14% dawki lewocetyryzyny, dlatego różnice wynikające z polimorfizmu genetycznego lub równoczesnego przyjmowania inhibitorów 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 CYP 3A4, natomiast 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 miała 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. Lewocetyryzyna i jej metabolity wydalone są głównie z moczem, średnio 85,4% dawki. Z kałem wydalone jest tylko 12,9% dawki. Lewocetyryzyna wydalaną jest zarówno w wyniku przesączania kłębuszkowego, jak i aktywnego wydzielania kanalikowego.

Zaburzenia czynności nerek:

Pozorny klirens lewocetyryzyny zależy od klirensu kreatyniny. Dlatego u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek zaleca się dostosowanie odstępów pomiędzy kolejnymi dawkami lewocetyryzyny w zależności od klirensu kreatyniny. U osób ze schyłkową niewydolnością nerek z bezmoczem całkowity klirens leku jest zmniejszony o około 80% w porównaniu do klirensu u osób zdrowych. 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, toksyczności po podaniu wielokrotnym, toksycznego wpływu na

rozrodczość, genotoksyczności i działania rakotwórczego nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka.

W badaniach nieklinicznych działanie toksyczne obserwowano jedynie w przypadku narażenia przekraczającego w stopniu wystarczającym maksymalne narażenie człowieka, co wskazuje na niewielkie znaczenie tych obserwacji w praktyce klinicznej.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki
Celuloza mikrokrystaliczna
Laktoza jednowodna
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki
Opadry Y-1-7000 o składzie:
Hypromeloza (E 464)
Tytanu dwutlenek (E 171)
Makrogol

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

30 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Brak specjalnych zaleceń dotyczących warunków przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

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

Wielkości opakowań:
7, 10, 14, 28, 30, 50 i 90 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.
Hvězdova 1716/2b
140 78 Praga 4

Republika Czeska

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

Pozwolenie nr

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

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO