

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Votrezin, 5 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana.

Białe lub białawe, owalne, obustronnie wypukłe tabletki powlekane 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 (w tym przewlekłego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa) oraz przewlekłej pokrzywki idiopatycznej.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Tabletki powlekane należy przyjmować doustnie, połykać w całości, popijając płynem, niezależnie od posiłków. Zaleca się, aby dawkę dobową przyjmować w postaci dawki pojedynczej.

Dorośli i młodzież w wieku 12 lat i starsza

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

Osoby w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku z umiarkowanymi do ciężkich zaburzeniami czynności nerek zaleca się dostosowanie dawki (patrz niżej „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

Dla dzieci w wieku od 2 do 6 lat nie jest możliwe dostosowanie dawki produktu w postaci tabletek powlekanych. Zaleca się stosowanie lewocetyryzyny w postaci farmaceutycznej przeznaczonej dla dzieci.

Nie zaleca się podawania lewocetyryzyny niemowlętom i małym dzieciom w wieku poniżej 2 lat ze względu na brak danych dotyczących stosowania w tej populacji (patrz także punkt 4.4).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Odstępy między kolejnymi dawkami muszą być dobrane indywidualnie w zależności od czynności nerek pacjenta. Dawkę należy dostosować zgodnie z poniższą tabelą. W celu posłużenia się tabelą należy obliczyć klirens kreatyniny (Cl_{kr}) w ml/min. Wartość klirensu można obliczyć na podstawie oznaczenia stężenia kreatyniny w surowicy (w mg/dl), posługując się następującym wzorem:

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

Dostosowanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek:

	Klirens kreatyniny (ml/min)	Dawka i częstość podawania
Prawidłowa czynność nerek	≥ 80	1 tabletka raz na dobę
Lekkie 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 poddawani hemodializie	< 10	Podawanie przeciwwskazane

U dzieci i młodzieży z zaburzeniami czynności nerek dawkę należy dostosować indywidualnie, po uwzględnieniu klirensu nerkowego i masy ciała pacjenta. Nie ma szczegółowych danych dotyczących dzieci z zaburzeniami czynności nerek.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Dostosowanie dawki u pacjentów wyłącznie z zaburzeniami czynności wątroby nie jest konieczne. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby i zaburzeniami czynności nerek zaleca się dostosowanie dawki (patrz wyżej „Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek”).

Czas leczenia

Okresowe alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa (z objawami występującymi rzadziej niż przez 4 dni w tygodniu lub utrzymującymi się krócej niż przez 4 tygodnie) należy leczyć zgodnie z przebiegiem i historią choroby, a leczenie można przerwać od razu po ustąpieniu objawów i wznowić po ponownym ich wystąpieniu. W przypadku przewlekłego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa (z objawami występującymi częściej niż przez 4 dni w tygodniu i utrzymującymi się dłużej niż przez 4 tygodnie) pacjentowi można zaproponować nieprzerwane leczenie w okresie narażenia na alergen. Doświadczenie kliniczne dotyczące stosowania lewocetytryzyny w dawce 5 mg w postaci tabletek powlekanych obejmuje 6-miesięczny okres leczenia. Doświadczenie kliniczne z zastosowaniem racematu w leczeniu przewlekłej pokrzywki oraz przewlekłego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa obejmuje okres do 1 roku.

4.3 Przeciwwskazania

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

Ciężkie zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny mniejszy niż 10 ml/min).

Produktu leczniczego 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

Stosowanie tabletek lewocetyryzyny nie jest zalecane u dzieci w wieku poniżej 6 lat, gdyż dostępne obecnie tabletki powlekane nie pozwalają na dostosowanie dla nich dawki.

Nie zaleca się podawania lewocetyryzyny niemowlętom i małym dzieciom w wieku poniżej 2 lat.

Zalecana jest ostrożność podczas przyjmowania leku z alkoholem (patrz „Interakcje”).

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 pseudoefedryną, cymetydyną, ketokonazolem, erytromycyną, azytromycyną, glipizydem i diazepamem. W badaniu, w którym cetyryzynę podawano w dawkach wielokrotnych razem z teofiliną (400 mg raz na dobę) obserwowano niewielkie zmniejszenie klirensu cetyryzyny (o 16%) bez jej wpływu na dostępność i działanie teofiliny.

Pokarm nie zmniejsza stopnia wchłaniania lewocetyryzyny, chociaż wpływa na szybkość jej wchłaniania.

U wrażliwych pacjentów jednoczesne przyjęcie cetyryzyny lub lewocetyryzyny z alkoholem lub innymi środkami hamującymi czynność ośrodkowego układu nerwowego może wpływać na czynność OUN, chociaż wykazano, że cetyryzyna (racemat) 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 leczniczy kobietom w ciąży lub karmiącym piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Porównawcze badania kliniczne nie wykazały, aby lewocetyryzyna stosowana w zaleconych dawkach osłabiała koncentrację, zdolność reagowania lub zdolność prowadzenia pojazdów. Mimo to podczas leczenia lewocetyryzyną u niektórych pacjentów może wystąpić senność, uczucie zmęczenia i astenia. Dlatego pacjenci, którzy zamierzają prowadzić pojazdy, podejmować potencjalnie niebezpieczne czynności lub obsługiwać maszyny powinni wziąć pod uwagę swoją reakcję na lek.

4.8 Działania niepożądane

W badaniach działania leczniczego lewocetyryzyny u kobiet i mężczyzn (w wieku od 12 do 71 lat), u 15,1% pacjentów otrzymujących 5 mg lewocetyryzyny wystąpiło co najmniej jedno działanie niepożądane w porównaniu z 11,3% pacjentów otrzymujących placebo. Nasilenie 91,6% spośród tych działań niepożądanych było lekkie do umiarkowanego.

W badaniach działania leczniczego lewocetyryzyny odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania z powodu zdarzeń niepożądanych, wynosił 1% (9/935) w grupie otrzymującej 5 mg lewocetyryzyny i 1,8% (14/771) w grupie otrzymującej placebo.

W badaniach klinicznych oceniających działanie lecznicze lewocetyryzyny uczestniczyło 935 pacjentów otrzymujących produkt leczniczy w zalecanej dawce 5 mg/dobę.

W tej grupie następujące działania niepożądane po podaniu lewocetyryzyny w dawce 5 mg lub placebo notowano z częstością 1% lub większą (często: >1/100, <1/10):

Określenie działania niepożądanego wg WHO (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%)
uczucie zmęczenia	9 (1,2%)	23 (2,5%)

Obserwowano również działania niepożądane występujące niezbyt często (>1/1000, <1/100), takie jak astenia lub bóle brzucha.

Ogólna częstość sedatywnych działań niepożądanych, takich jak senność, uczucie zmęczenia i astenia, była większa po podaniu 5 mg lewocetyryzyny (8,1%) niż po podaniu placebo (3,1%).

Oprócz działań niepożądanych notowanych w trakcie badań klinicznych oraz wymienionych wyżej, po wprowadzeniu lewocetyryzyny do obrotu obserwowano 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 wyprysk polekowy, świąd, wysypka, pokrzywka
- zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: bóle mięśni
- zaburzenia układu immunologicznego: nadwrażliwość, w tym anafilaksja
- zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: zapalenie wątroby
- zaburzenia psychiczne: agresja, pobudzenie.

4.9 Przedawkowanie

a) Objawy

Objawami przedawkowania może być ospałość u dorosłych i senność, poprzedzoną początkowym pobudzeniem i niepokojem u dzieci.

b) Postępowanie

Nie jest znana specyficzna odtrutka na lewocetyryzynę.

W razie przedawkowania zalecane jest leczenie objawowe lub podtrzymujące. Jeśli od przyjęcia produktu leczniczego upłynęło mało czasu, należy rozważyć płukanie żołądka. Lewocetyryzyna nie jest skutecznie usuwana metodą 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 H₁.

Badania dotyczące wiązania z receptorami wykazały duże powinowactwo lewocetyryzyny do receptorów H₁ (K_i=3,2 nmol/l) u ludzi. Jest ono dwukrotnie większe niż powinowactwo cetyryzyny (K_i=6,3 nmol/l). Okres półtrwania dysocjacji wiązania lewocetyryzyny z receptorami H₁ wynosi

115±38 min. Po 4 godzinach od jednorazowego podania receptory lewocetyryzyny były zablokowane w 90%, a po 24 godzinach w 57%.

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

Działanie farmakodynamiczne lewocetyryzyny badano w randomizowanych, kontrolowanych badaniach.

W badaniu porównującym wpływ lewocetyryzyny w dawce 5 mg, desloratadyny w dawce 5 mg i placebo na reakcję pohistaminową w postaci bąbli i rumienia, leczenie lewocetyryzyną znacząco zmniejszało powstawanie bąbli pokrzywkowych i rumienia, a 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 z zastosowaniem komory do prowokacji alergenowej początek działania lewocetyryzyny w dawce 5 mg w łagodzeniu objawów wywołanych przez pyłek obserwowano po 1 godzinie po przyjęciu leku.

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

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania lewocetyryzyny wykazano w kilku kontrolowanych placebo badaniach klinicznych z podwójnie ślepą próbą, przeprowadzonych u dorosłych pacjentów z sezonowym lub całorocznym alergicznym zapaleniem błony śluzowej 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 przez 4 dni w tygodniu, przez co najmniej 4 kolejne tygodnie) i uczulonych na roztocza kurzu domowego i pyłek traw wykazano, że lewocetyryzyna w dawce 5 mg była klinicznie i znacząco statystycznie 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 stosowania i skuteczność tabletek lewocetyryzyny u dzieci oceniano w dwóch kontrolowanych placebo badaniach klinicznych z udziałem pacjentów w wieku od 6 do 12 lat z, odpowiednio, sezonowym i całorocznym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa. W obu badaniach lewocetyryzyna znacząco łagodziła objawy i poprawiała związaną ze zdrowiem jakość życia pacjentów.

W kontrolowanym placebo badaniu klinicznym z udziałem 166 pacjentów z przewlekłą pokrzywką idiopatyczną, 85 pacjentów otrzymywało placebo, a 81 pacjentów lewocetyryzynę w dawce 5 mg raz na dobę przez 6 tygodni. Leczenie lewocetyryzyną powodowało znaczące zmniejszenie nasilenia świądu w pierwszym tygodniu oraz w całym okresie leczenia w porównaniu z placebo. Lewocetyryzyna, w porównaniu z placebo, zapewniała również większą poprawę związaną ze zdrowiem jakości życia pacjentów, ocenianą na podstawie wskaźnika wpływu dolegliwości skórnych na jakość życia (ang. Dermatology Life Quality Index).

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne:

Lewocetyryzyna w dawce 5 mg hamowała reakcję pohistaminową w postaci bąbli i rumienia w podobny sposób, co cetyryzyna w dawce 10 mg. Tak jak w przypadku cetyryzyny, działanie na reakcje skórne wywołane przez histaminę nie było związane ze stężeniem leku w osoczu.

W zapisach EKG nie wykazano znaczącego wpływu lewocetyryzyny na długość odstępu QT.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetyka lewocetyryzyny ma przebieg liniowy, jest niezależna od dawki i czasu oraz cechuje ją niewielka zmienność osobnicza. Profil farmakokinetyczny jest taki sam niezależnie od tego, czy podany został pojedynczy enancjomer, czy cetyryzyna. Podczas procesu wchłaniania i eliminacji nie następuje odwrócenie chiralności.

Wchłanianie

Lewocetyryzyna jest szybko i w znacznym stopniu wchłaniana po podaniu doustnym. Maksymalne stężenie w osoczu uzyskuje po 0,9 godziny od podania, a stan stacjonarny jest osiągany po 2 dniach. Maksymalne stężenie wynosi zwykle 270 ng/ml i 308 ng/ml, odpowiednio po jednorazowym i wielokrotnym doustnym podaniu dawki 5 mg. Stopień wchłaniania nie zależy od podanej dawki ani od przyjmowania pokarmu, jednak pokarm zmniejsza wartość stężenia maksymalnego i opóźnia jego uzyskanie.

Dystrybucja

Nie ma dostępnych danych dotyczących dystrybucji lewocetyryzyny do tkanek u ludzi ani jej przenikania przez barierę krew-mózg. U szczurów i psów największe stężenia stwierdza się w wątrobie i nerkach, a najmniejsze w ośrodkowym układzie nerwowym.

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

Metabolizm

U ludzi metabolizowane jest mniej niż 14% podanej dawki lewocetyryzyny, dlatego różnice wynikające z polimorfizmu genetycznego lub jednoczesnego przyjmowania inhibitorów enzymów uznaje się za mało istotne. Do szlaków metabolicznych należy m.in.: utlenianie pierścienia aromatycznego, N- i O-dealkilacja oraz sprzęganie z tauryną. W procesie dealkilacji uczestniczy głównie izoenzym CYP3A4, a w utlenieniu pierścienia aromatycznego liczne i (lub) niezidentyfikowane izoformy CYP. Lewocetyryzyna w stężeniach znacznie większych niż maksymalne stężenia uzyskiwane po doustnym podaniu dawki 5 mg nie wpływa na aktywność izoenzymów CYP: 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 i 3A4. Ze względu na niewielki metabolizm i brak możliwości hamowania metabolizmu, mało prawdopodobne są interakcje lewocetyryzyny z innymi substancjami.

Wydalenie

Okres półtrwania w osoczu 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 w moczu (średnio 85,4% dawki). Z kałem wydalone jest tylko 12,9% dawki. Lewocetyryzyna wydala się zarówno w wyniku przesączania kłębuszkowego, jak i czynnego wydzielania kanalikowego.

Zaburzenia czynności nerek

Pozorny klirens ustrojowy lewocetyryzyny koreluje z klirensiem kreatyniny. Z tego względu u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek zaleca się dostosowywanie odstępów między dawkami lewocetyryzyny na podstawie wartości klirensu kreatyniny. U pacjentów z bezmoczem w schyłkowej chorobie nerek całkowity klirens ogólnoustrojowy zmniejszony jest o około 80% w porównaniu ze zdrowymi osobami. Ilość lewocetyryzyny usuwanej podczas standardowej 4-godzinnej hemodializy jest mniejsza niż 10%.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, rakotwórczości, toksycznego wpływu na rozród, nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Laktoza jednowodna

Celuloza mikrokrystaliczna

Magnezu stearynian

Otoczka Opadry white:

Hypromeloza (E464)

Tytanu dwutlenek (E171)

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.

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

Blistry podzielne na pojedyncze dawki: 30x1 tabletek.

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

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl, Austria

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 19910

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

2012-03-22

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2012-04-15