

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nossin, 5 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Lewocetyryzyny dichlorowodorek

Każda tabletka powlekana zawiera 5 mg lewocetyryzyny dichlorowodorku co odpowiada 4,2 mg lewocetyryzyny.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: każda tabletka powlekana zawiera 64,0 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Tabletki powlekane białe lub prawie białe, owalne, obustronnie wypukłe, z wytłoczonym oznakowaniem 'L9CZ' po jednej stronie i '5' po drugiej stronie.

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 idiopatycznej.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Tabletkę powlekaną należy stosować 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 produktu (patrz punkt „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 produktu leczniczego w postaci tabletek powlekanych. Zaleca się stosowanie produktów lewocetyryzyny w postaciach farmaceutycznych przeznaczonych dla dzieci.

Nie zaleca się stosowania lewocetyryzyny u niemowląt i dzieci w wieku do 2 lat ze względu na brak danych dotyczących tej grupy wiekowej.

Dorośli pacjenci z zaburzeniami czynności nerek:

Odstęp czasu pomiędzy kolejnymi dawkami musi być ustalony 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. Klirens kreatyniny (ml/min) można obliczyć, oznaczając stężenie 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 pacjentów z zaburzeniami czynności nerek

Grupa	Klirens kreatyniny (ml/min)	Dawka 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 drugi dzień
Ciężkie zaburzenia czynności nerek	< 30	1 tabletka co trzeci dzień
Schyłkowa niewydolność nerek – pacjenci dializowani	< 10	Produkt przeciwwskazany

U dzieci z zaburzeniami czynności nerek dawkę należy dostosować indywidualnie po uwzględnieniu klirensu nerkowego i masy ciała pacjenta. Brak szczegółowych danych dotyczących stosowania u dzieci z zaburzeniami czynności nerek.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

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

Czas trwania leczenia

Okresowe alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa (objawy przez mniej niż 4 dni w tygodniu lub utrzymujące się krócej niż 4 tygodnie) należy leczyć zgodnie z przebiegiem choroby; leczenie można przerwać po ustąpieniu objawów i wznowić po ponownym ich wystąpieniu. W przypadku przewlekłego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa (objawy przez więcej niż 4 dni w tygodniu i utrzymujące się dłużej niż 4 tygodnie) można zalecić pacjentowi kontynuowanie leczenia w okresie narażenia na alergeny.

Istniejące 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 1 roku.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na lewocetyryzynę, inne pochodne piperazyny lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nie zaleca się podawania produktu leczniczego w postaci tabletek powlekanych dzieciom w wieku do 6 lat, ponieważ nie jest możliwe odpowiednie dostosowanie dawki w przypadku tej postaci farmaceutycznej.

Zaleca się zachować ostrożność podczas przyjmowania produktu leczniczego jednocześnie z alkoholem (patrz "Interakcje").

Należy zachować ostrożność u pacjentów z czynnikami predysponującymi do wystąpienia retencji moczu (np. uszkodzenie rdzenia kręgowego, rozrost gruczołu krokowego), gdyż lewocetyryzyna może nasilać ryzyko zatrzymania moczu.

Produktu nie należy stosować 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 dotyczących interakcji lewocetyryzyny (w tym badań z induktorami CYP3A4); badania z zastosowaniem racematu cetyryzyny nie wykazały istotnych klinicznie niepożądanych interakcji (z fenazonem, pseudoefedryną, cymetydyną, ketokonazolem, erytromycyną, azytromycyną, glipizydem i diazepamem). Niewielkie zmniejszenie klirensu cetyryzyny (16%) obserwowano w badaniu, w którym stosowano dawki wielokrotne teofiliny (400 mg raz na dobę), natomiast jednoczesne podawanie cetyryzyny nie wpływało na klirens teofiliny. Stosowanie rytonawiru (600 mg 2 razy na dobę) i cetyryzyny (10 mg na dobę) w dawkach wielokrotnych zwiększało o ok. 40% całkowity wpływ cetyryzyny na organizm, podczas gdy w odniesieniu do rytonawiru był on w niewielkim stopniu zmniejszony (o 11%) podczas jednoczesnego stosowania z cetyryzyną.

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

U wrażliwych pacjentów jednoczesne podawanie cetyryzyny lub lewocetyryzyny 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 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

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 (lub) płodu, przebieg porodu lub rozwój pourodzeniowy. Należy zachować ostrożność, przepisując produkt Nossin kobietom w ciąży lub karmiącym piersią.

Nie wiadomo, czy lewocetyryzyna przenika do mleka kobiecego. Nie można wykluczyć ryzyka dla noworodka lub niemowlęcia. Należy podjąć decyzję o zaprzestaniu karmienia piersią lub o odstawieniu produktu Nossin, biorąc pod uwagę korzyści dla dziecka wynikające z karmienia naturalnego, jak i korzyści z leczenia dla matki.

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, wykonywać potencjalnie niebezpieczne czynności lub obsługiwać maszyny, powinni wziąć pod uwagę swoją reakcję na produkt leczniczy.

4.8 Działania niepożądane

Badania kliniczne

W badaniach klinicznych z udziałem kobiet i mężczyzn w wieku od 12 do 71 lat, w grupie przyjmującej 5 mg lewocetyryzyny u 15,1% pacjentów wystąpiło przynajmniej jedno działanie niepożądane, w porównaniu z 11,3% pacjentów z grupy przyjmującej placebo. 91,6% tych działań niepożądanych miało łagodne lub umiarkowane nasilenie. W badaniach klinicznych, odsetek pacjentów, którzy przerywali leczenie z powodu działań niepożądanych, wynosił 1,0% (9/935) w grupie stosującej 5 mg lewocetyryzyny i 1,8% (14/771) w grupie przyjmującej placebo.

W badaniach klinicznych z zastosowaniem lewocetyryzyny uczestniczyło 935 osób, którym podawano produkt w zalecanej dawce 5 mg na dobę. W tej grupie, po zastosowaniu lewocetyryzyny w dawce 5 mg lub placebo, zgłaszano występowanie następujących działań niepożądanych z częstością 1% lub większą (często; $\geq 1/100$ do $< 1/10$):

Działania niepożądane (zgodnie z terminologią działań niepożądanych WHO, ang. WHOART - The WHO Adverse Reaction Terminology)	Placebo (n = 771)	Lewocetyryzyna w dawce 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 (1,2%)	23 (2,5%)

Niezbyt często obserwowano przypadki innych działań niepożądanych (niezbyt często; $\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), takich jak osłabienie lub ból brzucha.

Częstość występowania sedatywnych działań niepożądanych, takich jak senność, zmęczenie i osłabienie, była łącznie większa (8,1%) u pacjentów przyjmujących lewocetyryzynę w dawce 5 mg niż u przyjmujących placebo (3,1%).

Doświadczenie po wprowadzeniu produktu do obrotu

Działania niepożądane zgłoszone po wprowadzeniu produktu do obrotu przedstawiono zgodnie z klasyfikacją układowo-narządową oraz częstością występowania. Częstość występowania działań niepożądanych określono następująco: 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 (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)	Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$)	Częstość nieznana
--	---	---	---	---	--------------------------

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)	Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$)	Częstość nieznana
Zaburzenia układu immunologicznego					Nadwrażliwość, w tym anafilaksja
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania					Zwiększenie łaknienia
Zaburzenia psychiczne					Agresja, pobudzenie, omamy, depresja, bezsenność, myśli samobójcze
Zaburzenia układu nerwowego					Drgawki, parestezje, zaburzenia równowagi, omdlenie, drżenie, zaburzenia smaku
Zaburzenia ucha i błędnika					Zawroty głowy
Zaburzenia oka					Zaburzenia widzenia, widzenie zamazane
Zaburzenia serca					Kołatanie serca, tachykardia
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia					Duszność
Zaburzenia żołądka i jelit					Nudności, wymioty
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych					Zapalenie wątroby

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000)	Częstość nieznana
Zaburzenia nerek i dróg moczowych					dyzuria, zatrzymanie moczu
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej					Obrzęk naczyniowo-ruchowy, utrwalone wykwity polekowe, świąd, wysypka, pokrzywka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej					Ból mięśni
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania					Obrzęki
Badania diagnostyczne					Zwiększenie masy ciała, nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby

Dzieci

W dwóch badaniach kontrolowanych placebo, przeprowadzonych z udziałem 159 dzieci w wieku od 6 do 11 miesiąca życia oraz od 1 roku życia do 6 lat, stosowano lewocetyryzynę w dawce odpowiednio 1,25 mg na dobę przez 2 tygodnie oraz 1,25 mg 2 razy na dobę. Poniżej przedstawiono działania niepożądane po stosowaniu lewocetyryzyny i placebo, występujące z częstością 1% lub większą.

Działania niepożądane wg klasyfikacji układów i narządów	Placebo (n = 83)	Lewocetyryzyna (n = 159)
Zaburzenia żołądka i jelit		
Biegunka	0	3 (1,9%)
Wymioty	1 (1,2%)	1 (0,6%)
Zaparcie	0	2 (1,3%)
Zaburzenia układu nerwowego		
Senność	2 (2,4%)	3 (1,9%)

Działania niepożądane wg klasyfikacji układów i narządów	Placebo (n = 83)	Lewocetyryzyna (n = 159)
Zaburzenia psychiczne		
Zaburzenia snu	0	2 (1,3%)

W badaniach kontrolowanych placebo, z podwójnie ślepą próbą, przeprowadzonych z udziałem 243 dzieci w wieku 6 do 12 lat, stosowano lewocetyryzynę w dawce 5 mg na dobę przez różny okres, od krócej niż tygodnia do 13 tygodni. Poniżej przedstawiono działania niepożądane po stosowaniu lewocetyryzyny i placebo, występujące z częstością 1% lub większą.

Działania niepożądane	Placebo (n = 240)	Lewocetyryzyna 5 mg (n = 243)
Ból głowy	5 (2,1%)	2 (0,8%)
Senność	1 (0,4%)	7 (2,9%)

4.9 Przedawkowanie

a) Objawy

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

b) Postępowanie w razie przedawkowania

Nie jest znane specyficzne antidotum dla lewocetyryzyny.

W razie przedawkowania zalecane jest leczenie objawowe lub 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: R06A E09.

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

Badania dotyczące wiązania z receptorami wykazały, że lewocetyryzyna ma duże powinowactwo do receptorów H₁ u ludzi ($K_i = 3,2$ nmol/l). Lewocetyryzyna ma dwukrotnie większe powinowactwo niż cetyryzyna ($K_i = 6,3$ nmol/l). Okres półtrwania dysocjacji lewocetyryzyny od receptorów H₁ 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 u 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 badaniach randomizowanych przeprowadzonych z grupą kontrolną:

W badaniu porównującym działanie lewocetyryzyny w dawce 5 mg, desloratadyny w dawce 5 mg i placebo na pohistaminowy bąbel i rumień, leczenie lewocetyryzyną powodowało istotne hamowanie powstawania bąbla i 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 z grupą kontrolną placebo, dotyczących objawów wywołanych narażeniem na pyłki roślin w modelu z użyciem komory do prowokacji alergenowych, początek działania lewocetyryzyny w dawce 5 mg obserwowano po 1 godzinie od podania produktu.

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

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania lewocetyryzyny wykazano w kilku badaniach klinicznych przeprowadzonych z grupą kontrolną placebo, metodą podwójnie ślepej próby u dorosłych pacjentów z sezonowym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa, całorocznym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa lub uporczywym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa. Lewocetyryzyna w istotnym stopniu łagodziła objawy alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa, w tym także niedrożność nosa w niektórych badaniach.

W trwającym 6 miesięcy badaniu klinicznym u 551 dorosłych pacjentów (w tym 276 pacjentów leczonych lewocetyryzyną) z przewlekłym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa (objawy występowały 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 od 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, przy czym nie występowało zjawisko tachyfilaksji. Przez cały czas trwania badania lewocetyryzyna istotnie poprawiała jakość życia pacjentów.

W dwóch badaniach klinicznych z grupą kontrolną placebo, w których uczestniczyli pacjenci w wieku od 6 do 12 lat z sezonowym lub całorocznym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa, oceniano bezpieczeństwo stosowania i skuteczność lewocetyryzyny w tabletkach u dzieci. W obydwu badaniach leczenie lewocetyryzyną powodowało istotne złagodzenie objawów oraz poprawę zależnej od stanu zdrowia jakości życia pacjentów.

Bezpieczeństwo stosowania lewocetyryzyny u dzieci w wieku do 6 lat oceniano w warunkach klinicznych w kilku krótko- i długotrwałych badaniach:

- w badaniu klinicznym u 29 dzieci w wieku 2 do 6 lat z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa, stosujących lewocetyryzynę w dawce 1,25 mg 2 razy na dobę przez 4 tygodnie,
- w badaniu klinicznym u 114 dzieci w wieku od 1 roku życia do 5 lat z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa lub przewlekłą pokrzywką idiopatyczną, leczonych lewocetyryzyną w dawce 1,25 mg 2 razy na dobę przez 2 tygodnie,
- w badaniu klinicznym u 45 dzieci w wieku od 6 do 11 miesiąca życia z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa lub przewlekłą pokrzywką idiopatyczną, leczonych lewocetyryzyną w dawce 1,25 mg raz na dobę przez 2 tygodnie,
- w długotrwałym badaniu klinicznym (18 miesięcy) u 255 dzieci z atopią, leczonych lewocetyryzyną, których wiek w chwili rozpoczęcia badania wynosił od 12 do 24 miesięcy życia.

Profil bezpieczeństwa był podobny do obserwowanego w badaniach krótkotrwałych przeprowadzonych u dzieci w wieku od 1 do 5 lat.

W badaniu klinicznym z grupą kontrolną placebo, w którym uczestniczyło 166 pacjentów z przewlekłą pokrzywką idiopatyczną, 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*).

Jako model do badania stanów pokrzywkowych przyjęto przewlekłą pokrzywkę idiopatyczną. Ponieważ czynnikiem przyczynowym w chorobach pokrzywkowych jest uwalnianie histaminy, przypuszcza się, że lewocetyryzyna – podobnie jak w przewlekłej pokrzywce idiopatycznej – będzie skuteczna w łagodzeniu objawów występujących w innych stanach pokrzywkowych.

Zależności farmakokinetyczno - farmakodynamiczne

Podobnie jak w przypadku cetyryzyny, wpływ lewocetyryzyny 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 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 godziny po podaniu. Stan równowagi występuje po dwóch dniach. Stężenie maksymalne wynosi zwykle 270 ng/ml i 308 ng/ml, odpowiednio po jednorazowym i wielokrotnym podawaniu dawki 5 mg raz na dobę. Stopień wchłaniania nie zależy od dawki ani od przyjmowania pokarmu, natomiast maksymalne stężenie jest zmniejszone i występuje później.

Dystrybucja

Brak dostępnych danych dotyczących tkankowej dystrybucji lewocetyryzyny u ludzi i przenikania lewocetyryzyny przez barierę krew-mózg. U szczurów i psów największe stężenia substancji 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% podanej dawki lewocetyryzyny, dlatego różnice wynikające z polimorfizmu genetycznego lub równoczesnego stosowania inhibitorów enzymów 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 izoenzymów CYP. Lewocetyryzyna w stężeniach znacznie większych niż stężenie 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 słabo nasilony metabolizm i brak potencjalnych możliwości jego hamowania, interakcje lewocetyryzyny z innymi substancjami są mało prawdopodobne.

Eliminacja

Okres półtrwania w osoczu wynosi u dorosłych $7,9 \pm 1,9$ godziny. Średni pozorny klirens całkowity wynosi $0,63 \text{ ml/min/kg mc}$. Lewocetyryzyna i jej metabolity wydalone są głównie z moczem, 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 całkowity lewocetyryzyny z organizmu koreluje z klirensiem kreatyniny. Dlatego u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek zaleca się dostosowanie odstępu pomiędzy kolejnymi dawkami lewocetyryzyny w zależności od klirensu kreatyniny. U osób ze schyłkową niewydolnością nerek z bezmocem, klirens całkowity jest zmniejszony o około 80% w porównaniu ze zdrowymi. Ilość lewocetyryzyny usunięta w czasie standardowego 4-godzinnego zabiegu hemodializy wynosiła mniej niż 10%.

Dzieci

Wyniki farmakokinetycznego badania u dzieci, w którym u 14 dzieci w wieku 6 do 11 lat o masie ciała 20 kg do 40 kg zastosowano dawkę jednorazową 5 mg lewocetyryzyny, wykazały około dwukrotne zwiększenie wartości $C_{\max}$ i AUC w porównaniu z dorosłymi uczestnikami skrzyżowanego badania porównawczego. Średnia wartość $C_{\max}$ (450 ng/ml) występowała średnio po 1,2 godziny, klirens całkowity w przeliczeniu na masę ciała był o 30% większy, zaś okres półtrwania w fazie eliminacji o 24% krótszy w populacji pediatrycznej niż u dorosłych. Nie prowadzono badań farmakokinetyki u dzieci w wieku do 6 lat. Dokonano retrospektywnej analizy danych z farmakokinetyki populacyjnej u 324 osób (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), które otrzymały dawkę jednorazową lub dawki wielokrotne lewocetyryzyny wynoszące od 1,25 do 30 mg. Dane z analizy wykazują, że po podaniu dawki 1,25 mg raz na dobę u dzieci w wieku od 6 miesięcy do 5 lat można spodziewać się stężenia w osoczu podobnego, jak u dorosłych otrzymujących dawkę 5 mg raz na dobę.

Pacjenci w podeszłym wieku

Dane dotyczące farmakokinetyki u pacjentów w podeszłym wieku są ograniczone. Po doustnym stosowaniu lewocetyryzyny u 9 pacjentów (w wieku od 65 do 74 lat) raz na dobę przez 6 dni, w dawkach wielokrotnych wynoszących 30 mg, klirens całkowity był o około 33% mniejszy w porównaniu z młodymi dorosłymi. Wykazano, że po podaniu racematu cetyryzyny jego wydalenie było bardziej zależne od czynności nerek niż od wieku. Dotyczy to także lewocetyryzyny, gdyż zarówno ona, jak i cetyryzyna są wydalone głównie z moczem. Dawkowanie lewocetyryzyny u pacjentów w podeszłym wieku powinno więc być dostosowane do czynności nerek.

Płeć

Przeprowadzono badanie u 77 pacjentów (40 mężczyzn, 37 kobiet), dotyczące potencjalnego wpływu płci na farmakokinetykę lewocetyryzyny. Okres półtrwania był nieco krótszy u kobiet ($7,08 \pm 1,72$ godziny) niż u mężczyzn, jednak wartości klirensu po podaniu doustnym były po przeliczeniu na masę ciała były podobne u kobiet ($0,67 \pm 0,16 \text{ ml/min/kg}$) i u mężczyzn ($0,59 \pm 0,12 \text{ ml/min/kg}$). U kobiet i mężczyzn z prawidłową czynnością nerek stosuje się takie same dawki i taki sam odstęp między nimi.

Rasa

Nie badano wpływu rasy na farmakokinetykę lewocetyryzyny. Nie należy spodziewać się występowania różnic farmakokinetycznych w zależności od rasy, gdyż lewocetyryzyna jest wydalana głównie z moczem, a brak jest istotnych różnic w odniesieniu do klirensu kreatyniny w zależności od rasy. Nie odnotowano występowania różnic w kinetyce racematu cetyryzyny w zależności od rasy.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie badano farmakokinetyki lewocetyryzyny u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. U pacjentów z przewlekłymi chorobami wątroby (marskość wątroby zastoinowa, żółciowa) po

jednorazowym podaniu dawki 10 mg lub 20 mg racematu cetyryzyny, okres półtrwania był wydłużony o 50%, a klirens zmniejszony o 40% w porównaniu z osobami zdrowymi.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań dotyczących farmakologii bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego oraz toksycznego wpływu na rozród, nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń

Laktoza jednowodna

Celuloza mikrokrystaliczna

Magnezu stearynian

Otoczka (Opadry 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 wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

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

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

Pojedyncze blistry zawierające 30 x 1 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE

DO OBROTU

Apotex Europe B.V.
Darwinweg 20
2333 CR Leiden
Holandia

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