

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Lirra, 5 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 5 mg lewocetyryzyny dichlorowodoru, co odpowiada 4,2096 mg lewocetyryzyny.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każda tabletki zawiera 63,50 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

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

Linia podziału na tabletki ułatwia tylko jej rozkruszenie, w celu łatwiejszego połknięcia, a nie podział na równe dawki.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Lirra, 5 mg, tabletki powlekane jest wskazany w objawowym leczeniu alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa (w tym przewlekłego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa) i pokrzywki u dorosłych i dzieci w wieku 6 lat i starszych.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

*Dorośli i młodzież w wieku 12 lat i starsza:*

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

*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).

*Zaburzenia czynności nerek:*

Odstępy pomiędzy kolejnymi dawkami muszą być ustalone indywidualnie w zależności od stopnia wydolności nerek [szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej, (ang. estimated Glomerular Filtration Rate, eGFR)]. Dawkowanie należy dostosować zgodnie z poniższą tabelą.

Dostosowanie dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek:

Grupa	eGFR (ml/min)	Dawka i częstość podawania
Prawidłowa czynność nerek	$\geq 90$	1 tabletki raz na dobę

Łagodne zaburzenia czynności nerek	60 – < 90	1 tabletką raz na dobę
Umiarkowane zaburzenia czynności nerek	30 – < 60	1 tabletką co 2 dni
Ciężkie zaburzenia czynności nerek	15 - < 30 (pacjent niewymagający dializy)	1 tabletką co 3 dni
Schyłkowa niewydolność nerek – (ang. End Stage Renal Disease, ESRD)	< 15 (pacjent wymagający dializy)	Lek 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.

#### *Zaburzenia 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: Zaburzenia czynności nerek).

#### *Dzieci i młodzież*

##### *Dzieci w wieku od 6 do 12 lat:*

Zalecana dawka dobową wynosi 5 mg (1 tabletką powlekaną).

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

#### 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.

#### *Czas trwania leczenia:*

Okresowe alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa (objawy występujące rzadziej niż cztery dni w tygodniu lub utrzymujące się krócej niż cztery tygodnie w roku) należy leczyć zgodnie z przebiegiem choroby; leczenie można przerwać od razu po ustąpieniu objawów i wznowić po ponownym ich wystąpieniu. W przypadku przewlekłego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa (objawy występujące częściej niż cztery dni w tygodniu lub utrzymujące się dłużej niż cztery tygodnie w roku) można zalecić pacjentowi kontynuowanie leczenia w okresie ekspozycji na alergeny.

Doświadczenie kliniczne dotyczące stosowania lewocetyryzyny w dawce 5 mg w postaci tabletek powlekanych obejmuje co najmniej 6-miesięczny okres leczenia. Doświadczenie kliniczne z zastosowaniem cetyryzyny (racematu) w leczeniu przewlekłej pokrzywki i przewlekłego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa obejmuje okres do 1 roku.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną, cetyryzynę, hydroksyzynę, jakiegokolwiek inne pochodne piperazyny lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Pacjenci ze schyłkową niewydolnością nerek z szacowanym współczynnikiem przesączania kłębuszkowego (eGFR) poniżej 15 ml/min (wymagający dializy).

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Należy zachować ostrożność podczas przyjmowania leku jednocześnie z alkoholem (patrz punkt 4.5).

Należy zachować ostrożność u pacjentów z ryzykiem zatrzymania moczu (np.: uszkodzenie rdzenia kręgowego, rozrost gruczołu krokowego), ponieważ lewocetyryzyna może zwiększać ryzyko zatrzymania moczu.

Lewocetyryzyna może powodować nasilenie napadów padaczkowych, z tego względu należy zachować ostrożność u pacjentów z padaczką oraz u pacjentów z ryzykiem wystąpienia drgawek.

Leki przeciwhistaminowe hamują reakcję alergiczną w testach skórnych, dlatego zaleca się odstawienie leków przeciwhistaminowych na 3 dni przed wykonaniem testów.

Produkt nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

W przypadku przerwania stosowania lewocetyryzyny możliwe jest wystąpienie świądu, nawet jeśli objawy te nie występowały przed rozpoczęciem leczenia. Te objawy mogą ustąpić samoistnie. W niektórych przypadkach objawy mogą być intensywne i może być konieczne wznowienie leczenia. Objawy powinny ustąpić po wznowieniu leczenia.

#### Dzieci i młodzież

Nie zaleca się podawania produktu w postaci tabletek powlekanych dzieciom w wieku poniżej 6 lat, ponieważ nie jest możliwe odpowiednie dostosowanie dawki w przypadku tej postaci produktu leczniczego. Zaleca się stosowanie produktów lewocetyryzyny w postaciach farmaceutycznych przeznaczonych dla dzieci.

#### **Laktoza**

Produkt leczniczy Lirra zawiera laktozę. 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 interakcji lewocetyryzyny (w tym badań z induktorami CYP3A4). Badania z zastosowaniem cetyryzyny (racematu) nie wykazały istotnych klinicznie niepożądanych interakcji (z antypiryną, azytromycyną, cymetydyną, diazepamem, erytromycyną, glipizydem, ketokonazolem i pseudoefedryną). W badaniu, w którym cetyryzynę podawano wielokrotnie z teofiliną (400 mg raz na dobę), zaobserwowano niewielkie zmniejszenie klirensu cetyryzyny (16%); natomiast jednoczesne podawanie cetyryzyny nie wpływało na ekspozycję na teofilinę.

W badaniu po podaniu wielokrotnym rytonawiru (600 mg dwa razy na dobę) i cetyryzyny (10 mg na dobę), ekspozycja na cetyryzynę zwiększyła się o około 40%, podczas gdy ekspozycja na rytonawir podczas jednoczesnego podawania cetyryzyny zmieniła się nieznacznie (-11%).

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

U wrażliwych pacjentów jednoczesne podawanie cetyryzyny lub lewocetyryzyny z alkoholem lub innymi substancjami hamującymi czynność OUN może spowodować dalsze obniżenie czujności i zdolności reagowania.

### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

#### **Ciąża**

Brak danych lub istnieją ograniczone dane (mniej niż 300 ciąż) dotyczące stosowania lewocetyryzyny u kobiet w ciąży. Jednak dane otrzymane z dużej liczby zastosowań cetyryzyny (racemat) u kobiet w ciąży (ponad 1000 ciąż) nie wskazują, aby wywoływała ona wady rozwojowe lub działała toksycznie na płód i noworodka. Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka i (lub) płodu, przebieg porodu lub rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3).

Można rozważyć zastosowanie lewocetyryzyny w okresie ciąży, jeśli jest to konieczne.

#### **Karmienie piersią**

Wykazano, że cetyryzyna (racemat) przenika do mleka u ludzi. Dlatego też jest prawdopodobne, że lewocetyryzyna przenika do mleka u ludzi. U niemowląt karmionych piersią mogą wystąpić działania niepożądane związane z lewocetyryzyną. Dlatego należy zachować ostrożność, przepisując lewocetyryzynę kobietom karmiącym piersią.

#### **Płodność**

Brak danych klinicznych dotyczących lewocetyryzyny.

### **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 lub obsługi maszyn.

Jednak niektórzy pacjenci mogą odczuwać senność, zmęczenie i osłabienie podczas leczenia lewocetyryzyną. Dlatego pacjenci, którzy zamierzają prowadzić pojazdy, wykonywać potencjalnie niebezpieczne czynności lub obsługiwać maszyny, powinni wziąć pod uwagę swoją reakcję na produkt leczniczy.

### **4.8 Działania niepożądane**

#### **Badania kliniczne**

##### *Dorośli i młodzież w wieku 12 lat i starsza:*

W badaniach klinicznych z udziałem kobiet i mężczyzn w wieku od 12 do 71 lat wystąpiło co najmniej jedno działanie niepożądane u 15,1% pacjentów w grupie otrzymującej lewocetyryzynę w dawce 5 mg, w porównaniu z 11,3% pacjentów z grupy otrzymującej placebo. 91,6% tych działań niepożądanych miało nasilenie łagodne lub umiarkowane.

W badaniach klinicznych odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania z powodu działań niepożądanych, wynosił 1% (9/935) w grupie otrzymującej lewocetyryzynę w dawce 5 mg i 1,8% (14/771) w grupie otrzymującej placebo.

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

<b>Działania niepożądane (zgodnie z terminologią działań niepożądanych WHO – ang. WHOART)</b>	<b>Placebo (n=771)</b>	<b>Lewocetyryzyna 5 mg (n=935)</b>
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%)

Obserwowano także działania niepożądane występujące niezbyt często (niezbyt często  $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), takie jak osłabienie lub bóle brzucha.

Przypadki 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%).

#### *Dzieci i młodzież*

W dwóch badaniach kontrolowanych placebo z udziałem dzieci w wieku od 6 do 11 miesięcy oraz dzieci w wieku od 1 do poniżej 6 lat, 159 pacjentom podawano lewocetyryzynę w dawce odpowiednio 1,25 mg na dobę przez 2 tygodnie oraz 1,25 mg dwa razy na dobę. Poniżej przedstawiono działania niepożądane zgłaszane po podaniu lewocetyryzyny lub placebo, występujące z częstością 1% lub większą.

Klasyfikacja układów i narządów z uwzględnieniem terminów zalecanych przez MedDRA	Placebo (n=83)	Lewocetyryzyna (n=159)
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>		
Biegunka	0	3 (1,9%)
Wymioty	1 (1,2%)	1 (0,6%)
Zaparcia	0	2 (1,3%)
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>		
Senność	2 (2,4%)	3 (1,9%)
<b>Zaburzenia psychiczne</b>		
Zaburzenia snu	0	2 (1,3%)

W badaniach klinicznych z grupą kontrolną placebo, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby z udziałem dzieci w wieku od 6 do 12 lat, 243 dzieciom podawano lewocetyryzynę w dawce 5 mg na dobę przez różny okres czasu – od krótszego niż 1 tydzień do 13 tygodni. Poniżej przedstawiono działania niepożądane zgłaszane po podaniu lewocetyryzyny lub 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%)

#### **Okres po wprowadzeniu lewocetyryzyny do obrotu**

Działania niepożądane obserwowane po wprowadzeniu do obrotu przedstawiono według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania.

Częstość występowania określono w następujący sposób: 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 ( $\leq 1/10\ 000$ ), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

- Zaburzenia układu immunologicznego:  
Częstość nieznana: nadwrażliwość, w tym anafilaksja.
- Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:  
Częstość nieznana: zwiększone łaknienie
- Zaburzenia psychiczne:  
Częstość nieznana: agresja, pobudzenie, omamy, depresja, bezsenność, myśli samobójcze, koszmary senne
- Zaburzenia układu nerwowego:  
Częstość nieznana: drgawki, parestezja, zawroty głowy (pochodzenia ośrodkowego), omdlenia, drżenie, zaburzenia smaku
- Zaburzenia ucha i błędnika:  
Częstość nieznana: zawroty głowy (pochodzenia błędnikowego)

- Zaburzenia oka:  
Częstość nieznana: zaburzenia widzenia, niewyraźne widzenie, rotacyjne ruchy gałek ocznych
- Zaburzenia serca:  
Częstość nieznana: kołatanie serca, tachykardia
- Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:  
Częstość nieznana: duszność
- Zaburzenia żołądka i jelit:  
Częstość nieznana: nudności, wymioty, biegunka
- Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:  
Częstość nieznana: zapalenie wątroby
- Zaburzenia nerek i dróg moczowych:  
Częstość nieznana: bolesne lub utrudnione oddawanie moczu, zatrzymanie moczu
- Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:  
Częstość nieznana: obrzęk naczynioruchowy, trwały wyprysk polekowy, świąd, wysypka, pokrzywka
- Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:  
Częstość nieznana: bóle mięśni, ból stawów
- Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:  
Częstość nieznana: obrzęk
- Badania diagnostyczne:  
Częstość nieznana: zwiększenie masy ciała, nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby

Opis wybranych działań niepożądanych

Zgłaszano przypadki świądu po przerwaniu stosowania lewocetyryzyny.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

tel.: + 48 22 49 21 301

faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

## **4.9 Przedawkowanie**

### Objawy

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

### Postępowanie w przypadku przedawkowania

Nie jest znane specyficzne antidotum dla lewocetyryzyny.

W razie przedawkowania zalecane jest leczenie objawowe lub podtrzymujące. Można rozważyć płukanie żołądka od razu po przyjęciu leku. Lewocetyryzyna nie jest skutecznie usuwana za pomocą hemodializy.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

## 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

### Mechanizm działania

Lewocetyryzyna, (R)-enancjomer cetyryzyny, jest silnym i wybiórczym antagonistą obwodowych receptorów H<sub>1</sub>.

Badania dotyczące wiązania z receptorami wykazały, że lewocetyryzyna ma duże powinowactwo do receptorów H<sub>1</sub> u ludzi (K<sub>i</sub> = 3,2 nmol/l). Powinowactwo lewocetyryzyny do tych receptorów jest dwukrotnie większe niż cetyryzyny (K<sub>i</sub> = 6,3 nmol/l). Okres półtrwania procesu odłączania lewocetyryzyny od receptorów H<sub>1</sub> 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 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.

### Działanie farmakodynamiczne

Działanie farmakodynamiczne lewocetyryzyny oceniano w randomizowanych badaniach z grupą kontrolną.

W badaniu porównującym wpływ stosowania lewocetyryzyny w dawce 5 mg, desloratadyny w dawce 5 mg i placebo na p histaminowy 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 kontrolowanych placebo, w modelu z użyciem komory prowokacyjnej, początek działania lewocetyryzyny w dawce 5 mg w łagodzeniu objawów wywołanych ekspozycją na pyłki roślin obserwowano po 1 godzinie od podania leku.

Badania *in vitro* (komory Boydena i linie komórkowe) wykazały, że lewocetyryzyna hamuje wywołaną przez eotaksynę przezśródbłonkową migrację eozynofili przez komórki skóry i płuc. W eksperymentalnym badaniu farmakodynamicznym *in vivo* (technika okienek skórnych) przeprowadzonym u 14 dorosłych pacjentów, wykazano w porównaniu z placebo 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 kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

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 lub przewlekłym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa. W niektórych badaniach wykazano, że lewocetyryzyna znacząco łagodziła objawy alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa, w tym uczucie zatkanego nosa.

W trwającym 6 miesięcy badaniu klinicznym z udziałem 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 niż 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, nie występowało zjawisko tachyfilaksji. Przez cały czas trwania badania lewocetyryzyna istotnie poprawiała jakość życia pacjentów.

W badaniu klinicznym z grupą kontrolną placebo, 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. Lewocetyryzyna spowodowała 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.

Przewlekłą idiopatyczną pokrzywkę badano jako model zaburzeń o charakterze pokrzywki. Uwalnianie histaminy jest czynnikiem związanym z występowaniem pokrzywki, dlatego można oczekiwać, że lewocetyryzyna będzie skuteczna także w łagodzeniu objawów innych rodzajów pokrzywek, niż tylko przewlekła idiopatyczna pokrzywka.

W zapisach EKG nie wykazano znaczącego wpływu lewocetyryzyny na odstęp QT.

### Dzieci i młodzież

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.

Bezpieczeństwo kliniczne u dzieci w wieku poniżej 6 lat ustalono na podstawie kilku krótko lub długookresowych badań klinicznych:

- badanie kliniczne, w którym 29 dzieci w wieku od 2 do 6 lat z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa leczono lewocetyryzyną w dawce 1,25 mg podawaną dwa razy na dobę przez 4 tygodnie
- badanie kliniczne, w którym 114 dzieci w wieku od 1 roku do 5 lat z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa lub przewlekłą pokrzywką idiopatyczną leczono lewocetyryzyną w dawce 1,25 mg podawaną dwa razy na dobę przez 2 tygodnie
- badanie kliniczne, w którym 45 dzieci w wieku od 6 do 11 miesięcy z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa lub przewlekłą pokrzywką idiopatyczną leczono lewocetyryzyną w dawce 1,25 mg podawaną raz na dobę przez 2 tygodnie
- długookresowe (18-miesięczne) badanie kliniczne z udziałem 255 pacjentów z chorobą atopową leczonych lewocetyryzyną, w wieku od 12 do 24 miesięcy w momencie włączenia do badania.

Profil bezpieczeństwa był podobny do profilu obserwowanego w badaniach krótkookresowych z udziałem dzieci w wieku od 1 do 5 lat.

## **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. U dorosłych maksymalne stężenie w osoczu występuje 0,9 h po podaniu. Stan stacjonarny jest osiągnięty 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 ani dotyczących przenikania lewocetyryzyny przez barierę krew-mózg. U szczurów i psów największe stężenia leku stwierdzono w wątrobie i nerkach, najmniejsze w kompartmentcie ośrodkowego układu nerwowego.

U ludzi 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. Okres półtrwania u małych dzieci jest krótszy. Średni pozorny całkowity klirens u dorosłych 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 wydalana jest zarówno w wyniku przesączania kłębuszkowego, jak i aktywnego wydzielania kanalikowego.

#### Specjalne grupy pacjentów

##### 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 (patrz punkt 4.2). 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%.

##### Dzieci i młodzież

Dane z badania oceniającego farmakokinetykę u dzieci, w którym 14 dzieciom w wieku od 6 do 11 lat, o masie ciała od 20 do 40 kg podawano doustnie lewocetyryzynę w pojedynczej dawce 5 mg, wykazały w porównaniu krzyżowym, że wartości  $C_{max}$  i AUC były około 2-krotnie większe niż u zdrowych dorosłych ochotników. Średnie stężenie maksymalne ( $C_{max}$ ) wynosiło 450 ng/ml i było osiągnięte średnio po 1,2 godziny; znormalizowany względem masy ciała klirens całkowity był o 30% większy, a okres półtrwania eliminacji był o 24% krótszy u dzieci niż u osób dorosłych. Nie przeprowadzono badań farmakokinetycznych u dzieci w wieku poniżej 6 lat. Przeprowadzono retrospektywną analizę farmakokinetyczną w populacji 323 pacjentów (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), którzy otrzymywali lewocetyryzynę w dawce pojedynczej lub w dawkach wielokrotnych od 1,25 mg do 30 mg. Uzyskane z tej analizy dane wskazują, że przewidywane stężenie w osoczu po podaniu dawki 1,25 mg raz na dobę dzieciom w wieku od 6 miesięcy do 5 lat jest podobne do stężenia w osoczu osób dorosłych otrzymujących dawkę 5 mg raz na dobę.

### Pacjenci w podeszłym wieku

Dostępne dane farmakokinetyczne dotyczące pacjentów w podeszłym wieku są ograniczone. Po doustnym podaniu raz na dobę wielokrotnych dawek 30 mg lewocetyryzyny przez 6 dni 9 pacjentom w podeszłym wieku (w wieku od 65 do 74 lat), całkowity klirens był o 33% mniejszy w porównaniu do występującego u młodszych dorosłych. Rozmieszczenie racematu cetyryzyny było raczej zależne od czynności nerek niż od wieku. Wniosek ten można również odnieść do lewocetyryzyny, ponieważ zarówno lewocetyryzyna, jak i cetyryzyna są wydalane głównie w moczu. Jednak u pacjentów w podeszłym wieku dawkę lewocetyryzyny należy dostosować w zależności od czynności nerek.

### Płeć

Potencjalną zależność farmakokinetyki leku od płci oceniono u 77 pacjentów (40 mężczyzn i 37 kobiet). Okres półtrwania był nieznacznie krótszy u kobiet ( $7,08 \pm 1,72$  godziny) niż u mężczyzn ( $8,62 \pm 1,84$  godziny); jednak wydaje się, że klirens po podaniu doustnym dawki dostosowanej do masy ciała u kobiet ( $0,67 \pm 0,16$  ml/min/kg mc.) jest porównywalny z klirensem u mężczyzn ( $0,59 \pm 0,12$  ml/min/kg mc.). U mężczyzn i kobiet z prawidłową czynnością nerek stosuje się takie same dawki dobowe, z zachowaniem takich samych odstępów pomiędzy dawkami.

### Rasa

Nie zbadano wpływu rasy na działanie lewocetyryzyny. Ze względu na fakt, że lewocetyryzyna jest wydalana głównie przez nerki, a nie istnieją ważne, zależne od rasy różnice w klirensie kreatyniny, nie należy się spodziewać istnienia zależnych od rasy różnic we właściwościach farmakokinetycznych lewocetyryzyny. Nie obserwowano związanych z rasą różnic w kinetyce cetyryzyny (racematu).

### Zaburzenia czynności wątroby

Nie badano farmakokinetyki lewocetyryzyny u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. U pacjentów z przewlekłymi chorobami wątroby (wątrobowokomórkowymi, cholestazycznymi lub z żółciową marskością wątroby), którym podawano 10 lub 20 mg cetyryzyny (racematu) w dawce pojedynczej, obserwowano wydłużenie okresu półtrwania o 50% przy jednoczesnym zmniejszeniu klirensu o 40% w porównaniu ze zdrowymi osobami.

### Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

Wpływ na reakcje skórne wywołane przez histaminę nie jest związany ze stężeniem leku w osoczu.

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego i toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Rdzeń tabletki

Celuloza mikrokrystaliczna

Laktoza jednowodna

Krzemionka koloidalna bezwodna

Magnezu stearynian

Otoczka tabletki

Opadry White\_Y-1-7000 o składzie:

Hypromelozę (E 464)

Tytanu dwutlenek (E 171)

Makrogol (PEG 400)

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

## **6.3 Okres ważności**

3 lata.

## **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

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, 56, 84 i 90 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

## **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Wszelkie niewykorzystanego resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie 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 POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr 16969

## **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15.06.2010

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 12.10.2016

## **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

28.08.2023