

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zenaro, 0,5 mg/ml, syrop

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml syropu zawiera 0,5 mg lewocetyryzyny dichlorowodorku (*Levocetirizini dihydrochloridum*).

#### Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

1 ml syropu zawiera 0,4 g maltitolu (E 965), 100,00 mg glikolu propylenowego i 1,75 mg sodu. Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Syrop.

Syrop klarowny, bezbarwny do lekko żółtawego.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Zenaro, 0,5 mg/ml, syrop jest wskazany w objawowym leczeniu alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa (w tym przewlekłego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa) i pokrzywki u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 2 lat.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

##### *Dorośli i młodzież w wieku od 12 lat*

Zalecana dawka dobową to 5 mg lewocetyryzyny. 10 ml roztworu raz na dobę (dwie pełne łyżki miarowe raz na dobę).

##### *Osoby w podeszłym wieku*

U pacjentów w podeszłym wieku z umiarkowanymi do ciężkich zaburzeniami czynności nerek zaleca się dostosowanie dawki leku (patrz punkt poniżej „Zaburzenia czynności nerek”).

##### *Zaburzenia czynności nerek*

Odstępy czasu pomiędzy kolejnymi dawkami muszą być ustalone 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 znając 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 częstość podawania
Prawidłowa czynność nerek	$\geq 80$	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 drugi dzień
Ciężkie zaburzenia czynności nerek	< 30	5 mg co trzeci dzień
Schyłkowa niewydolność nerek - pacjenci dializowani	< 10	Produkt leczniczy przeciwwskazany

U dzieci i młodzieży 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 zaburzeniami czynności nerek zaleca się dostosowanie dawki (patrz powyżej „Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek”).

#### *Dzieci i młodzież*

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

Zalecana dawka dobową wynosi 5 mg (10 ml roztworu).

##### Dzieci w wieku od 2 do 6 lat:

Zalecana dawka dobową wynosi 2,5 mg podawana w dwóch dawkach po 1,25 mg (2,5 ml roztworu dwa razy na dobę). 2,5 ml roztworu dwa razy na dobę (pół łyżki miarowej dwa razy na dobę).

##### Dzieci w wieku poniżej 2 lat:

Dostępne dane kliniczne dotyczące dzieci w wieku od 6 miesięcy do 12 lat (patrz punkt 4.8, 5.1 i 5.2) nie są wystarczające, aby uzasadnić stosowanie lewocetyryzyny u niemowląt i małych dzieci w wieku poniżej 2 lat (patrz również punkt 4.4).

#### **Sposób podawania**

Syrop może być przyjmowany nierozcieńczony lub rozcieńczony w szklance wody. Syrop należy wypić bezpośrednio po jego rozcieńczeniu. Produkt można przyjmować z posiłkiem lub niezależnie od posiłku.

#### **Czas trwania leczenia:**

Okresowe alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa (objawy występujące rzadziej niż 4 dni w tygodniu lub utrzymujące się krócej niż 4 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 4 dni w tygodniu lub utrzymujące się dłużej niż 4 tygodnie w roku) można zalecić pacjentowi kontynuowanie leczenia w okresie ekspozycji na alergeny. Doświadczenie kliniczne dotyczące stosowania lewocetyryzyny obejmuje co najmniej 6-miesięczny okres leczenia. Doświadczenie kliniczne z zastosowaniem cetyryzyny (racemat) 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.  
Ciężkie zaburzenia czynności nerek z klirensem kreatyniny mniejszym niż 10 ml/min.

#### **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.: uszkodzenia 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.

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 te mogą być intensywne i może być konieczne wznowienie leczenia. Objawy powinny ustąpić po wznowieniu leczenia.

#### Dzieci i młodzież

Dostępne dane kliniczne dotyczące dzieci w wieku od 6 miesięcy do 12 lat (patrz punkt 4.8, 5.1 i 5.2) nie są wystarczające, aby uzasadnić zastosowanie lewocetyryzyny u niemowląt i dzieci w wieku poniżej 2 lat.

#### Substancje pomocnicze

Produkt Zenaro zawiera maltitol. Produktu nie należy stosować u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją fruktozy.

Ten lek zawiera 100 mg glikolu propylenowego w 1 ml (1 g glikolu propylenowego znajduje się w najwyższej, pojedynczej dawce, czyli 10 ml roztworu). Jednoczesne podawanie z innymi substratami dehydrogenazy alkoholowej, takimi jak etanol, może powodować działania niepożądane u dzieci w wieku poniżej 5 lat. Pacjenci w wieku od 2 do 6 lat i wadze mniejszej niż 10 kg oraz w wieku od 6 do 12 lat i wadze mniejszej niż 20 kg, z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby, powinni pozostawać pod kontrolą lekarza z powodu różnych działań niepożądanych przypisywanych glikolowi propylenowemu, takich jak zaburzenia czynności nerek (ostra martwica kanalików nerkowych), ostra niewydolność nerek i zaburzenia czynności wątroby.

Produkt zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w jednej najwyższej, pojedynczej dawce, to znaczy jest zasadniczo „wolny od sodu“.

### **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 antypiryną pseudoefedryną, cymetydyną, ketokonazolem, erytromycyną, azytromycyną, glipizydem i diazepamem). Obserwowano niewielkie zmniejszenie klirensu cetyryzyny (16%) w badaniu po podaniu wielokrotnym z teofiliną (400 mg raz na dobę); natomiast jednoczesne podawanie cetyryzyny nie zmieniło rozmieszczenia teofiliny w organizmie.

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

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

U wrażliwych pacjentów, jednoczesne stosowanie cetyryzyny lub lewocetyryzyny z alkoholem lub innymi środkami hamującymi czynność OUN może spowodować dodatkowe obniżenie czujności i zdolności reagowania.

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

#### Ciąża

Brak danych lub istnieją ograniczone dane (dla mniej niż 300 ciąż) dotyczące stosowania lewocetyryzyny w czasie ciąży. Jednak, więcej danych dla cetyryzyny (racemat) (dotyczących ponad 1000 ciąż) nie wskazuje, 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 ciąży, jeżeli 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.

Jednakże niektórzy pacjenci mogą odczuwać senność, zmęczenie i osłabienie podczas leczenia lewocetyryzyną. Dlatego pacjenci zamierzający prowadzić pojazdy, wykonujący potencjalnie niebezpieczne czynności lub obsługujący maszyny powinni wziąć pod uwagę swoją reakcję na produkt leczniczy.

### **4.8 Działania niepożądane**

#### *Dorośli i młodzież w wieku powyżej 12 lat*

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 zdarzeń niepożądanych wynosił 1% (9/935) w grupie otrzymującej 5 mg lewocetyryzyny 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 występowały następujące działania niepożądane 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 inne, występujące niezbyt często (niezbyt często:  $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ) działania niepożądane, takie jak osłabienie lub ból brzucha.

Przypadki sedatywnych działań niepożądanych, takich 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 kontrolowanych placebo badaniach z udziałem dzieci w wieku od 6 do 11 miesięcy oraz 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 po zastosowaniu lewocetyryzyny lub placebo występujące z częstością 1% lub większą.

<b>Klasyfikacja układów i narządów z uwzględnieniem terminów zalecanych przez MedDRA</b>	<b>Placebo (n=83)</b>	<b>Lewocetyryzyna (n=159)</b>
<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 – od krótszego niż 1 tydzień do 13 tygodni. Poniżej przedstawiono działania niepożądane zgłaszane po podaniu lewocetyryzyny lub placebo, występujące z częstością 1% lub większą.

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

Zgodnie z zapisami w punktach 4.2 i 4.4 dostępne dane kliniczne dotyczące dzieci w wieku od 6 miesięcy do 12 lat są niewystarczające, aby uzasadnić stosowanie lewocetyryzyny u niemowląt i dzieci w wieku poniżej 2 lat.

#### Okres po wprowadzeniu produktu do obrotu

Działania niepożądane obserwowane po wprowadzeniu produktu do obrotu przedstawiono według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Częstość występowania zdefiniowano 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 ( $< 1/10\ 000$ ), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

<b>Klasyfikacja układów i narządów MedDRA</b>	<b>Działania niepożądane</b>
Zaburzenia układu immunologicznego	
<i>Częstość nieznana</i>	nadwrażliwość, w tym anafilaksja
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
<i>Częstość nieznana</i>	zwiększone łaknienie
Zaburzenia psychiczne	
<i>Częstość nieznana</i>	agresja, pobudzenie, omamy, depresja, bezsenność, myśli samobójcze, koszmary senne
Zaburzenia układu nerwowego	
<i>Częstość nieznana</i>	drgawki, parestezje, zawroty głowy, omdlenia, drżenie, zaburzenia smaku
Zaburzenia oka	
<i>Częstość nieznana</i>	zaburzenia widzenia, niewyraźne widzenie, rotacyjne ruchy gałek ocznych
Zaburzenia ucha i błędnika	
<i>Częstość nieznana</i>	zawroty głowy
Zaburzenia serca	
<i>Częstość nieznana</i>	kołatanie serca, tachykardia
Zaburzenia układu oddechowego, klatki	

piersiowej i śródpiersia	
<i>Częstość nieznana</i>	duszność
Zaburzenia żołądka i jelit	
<i>Częstość nieznana</i>	nudności, wymioty, biegunka
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
<i>Częstość nieznana</i>	zapalenie wątroby
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
<i>Częstość nieznana</i>	bolesne lub utrudnione oddawanie moczu, zatrzymanie moczu
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
<i>Częstość nieznana</i>	obrzęk naczynioruchowy, trwałe wyprysk polekowy, świąd, wysypka, pokrzywka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
<i>Częstość nieznana</i>	bóle mięśni, ból stawów
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
<i>Częstość nieznana</i>	obrzęk
Badania diagnostyczne	
<i>Częstość nieznana</i>	zwiększenie masy ciała, nieprawidłowe wyniki testów wątrobowych

#### Opis wybranych działań niepożądanych

Po przerwaniu stosowania lewocetyryzyny zgłaszano przypadki świądu.

#### 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, fax: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl.

## **4.9 Przedawkowanie**

#### Objawy

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

#### Postępowanie

Nie jest znane specyficzne antidotum dla lewocetyryzyny.

W przypadku przedawkowania zalecane jest leczenie objawowe lub podtrzymujące. Wkrótce po przyjęciu produktu leczniczego można 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.

#### Mechanizm działania

Lewocetyryzyna, (R)-enancjomer cetyryzyny, jest silnym i wybiórczym antagonistą obwodowych receptorów histaminowych 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). Lewocetyryzyna ma dwukrotnie większe powinowactwo niż cetyryzyna (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%.

#### Działanie farmakodynamiczne

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 badaniach przeprowadzonych z udziałem grupy kontrolnej.

W badaniu porównującym działanie lewocetyryzyny w dawce 5 mg, desloratadyny w dawce 5 mg i placebo na pohlaminowy 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 kontrolowanych placebo badaniach, w modelu komory do prowokacji alergenowej, początek działania lewocetyryzyny w dawce 5 mg w łagodzeniu objawów wywołanych ekspozycją na pyłki obserwowano po 1 godzinie od przyjęcia leku.

Badania *in vitro* (komora Boydena i linie komórkowe) wykazały, że lewocetyryzyna hamuje indukowaną eotaksyną przezśródbłonkową migrację eozynofików 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 reakcję wywołaną pyłkami przez lewocetyryzynę w dawce 5 mg w ciągu pierwszych 6 godzin: hamowanie uwalniania VCAM-1, zmianę przepuszczalności naczyń i zmniejszenie napływu eozynofików.

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania lewocetyryzyny wykazano w kilku badaniach klinicznych z podwójnie ślełą próbą przeprowadzonych z grupą kontrolną otrzymującą placebo, z udziałem pacjentów dorosłych z sezonowym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa, całorocznym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa lub przewlekłym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa.

W kilku badaniach wykazano, że lewocetyryzyna w sposób istotny łagodzi objawy alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa, w tym uczucie zatkania nosa.

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

W badaniu klinicznym z grupą kontrolną otrzymującą 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 istotnie zmniejszało nasilenie 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 (DLQI, ang. *Dermatology Life Quality Index*).

Jako model zaburzeń o charakterze pokrzywki badano przewlekłą idiopatyczną pokrzywkę. Ponieważ uwalnianie histaminy jest czynnikiem przyczynowym występowania pokrzywki, dlatego można oczekiwać, że lewocetyryzyna będzie skuteczna także w łagodzeniu objawów innych rodzajów pokrzywek niż 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 badaniach klinicznych z grupą kontrolną placebo, w których uczestniczyli pacjenci w wieku od 6 do 12 lat z sezonowym i całorocznym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa. W obydwu badaniach lewocetyryzyna znacząco łagodziła objawy i poprawiała zależną od stanu zdrowia jakość życia pacjentów.

Bezpieczeństwo kliniczne u dzieci w wieku poniżej 6 lat ustalono na podstawie kilku krótko- i długoterminowych 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
- długoterminowe (18-miesięczne) badanie kliniczne z udziałem 255 pacjentów z objawami atopii, leczonych lewocetyryzyną, będących w wieku od 12 do 24 miesięcy w momencie włączenia do badania.

Profil bezpieczeństwa był podobny do profilu obserwowanego w badaniach krótkoterminowych prowadzonych 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 niewielką zmienność osobniczą. Profil farmakokinetyczny w przypadku podania samego enancjomeru jest taki sam, jak i w przypadku podania cetyryzyny. Podczas procesu wchłaniania i eliminacji nie dochodzi do zmiany 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. 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 dawki ani od przyjmowania pokarmu, ale maksymalne stężenie jest zmniejszone i występuje później.

### Dystrybucja:

Nie ma dostępnych danych dotyczących tkankowej dystrybucji lewocetyryzyny do tkanek u ludzi i przenikania przez barierę krew-mózg. U szczurów i psów największe stężenia tkankowe stwierdzono w wątrobie i nerkach, a najmniejsze w kompartmentcie ośrodkowego układu nerwowego.

U ludzi, lewocetyryzyna w 90% wiąże się z białkami osocza. Dystrybucja lewocetyryzyny jest ograniczona, ponieważ 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 enzymu uważa się za mało istotne. Szlaki metaboliczne obejmują: utlenianie pierścienia aromatycznego, N- i O-dealkilację oraz sprzężanie z tauryną. Reakcje dealkilacji przebiegają głównie z udziałem CYP 3A4, podczas gdy utlenianie pierścienia aromatycznego przebiega z udziałem licznych i (lub) niezidentyfikowanych



izoform CYP. Lewocetyryzyna w stężeniach znacznie większych niż stężenia maksymalne występujące po doustnym podaniu dawki 5 mg nie ma wpływu na aktywność izoenzymów CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 i 3A4.

Ze względu na niski metabolizm i brak możliwości hamowania metabolizmu, wzajemne interakcje lewocetyryzyny z innymi substancjami są mało prawdopodobne.

#### Eliminacja:

Okres półtrwania w osoczu u osób dorosłych wynosi  $7,9 \pm 1,9$  godziny. Okres półtrwania u małych dzieci jest krótszy. U dorosłych średni pozorny całkowity klirens wynosi 0,63 ml/min/kg. Lewocetyryzyna i jej metabolity są wydalane głównie z moczem, średnio 85,4% dawki. Z kałem wydalane jest jedynie 12,9% podanej 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 w zależności od klirensu kreatyniny. U pacjentów z bezmoczem i ze schyłkową niewydolnością nerek, całkowity klirens leku jest zmniejszony o około 80% w porównaniu z osobami zdrowymi. Ilość lewocetyryzyny usuwana w czasie standardowego 4-godzinnego 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<sub>max</sub> i AUC były około 2-krotnie większe niż u zdrowych dorosłych ochotników. Średnie stężenie maksymalne (C<sub>max</sub>) wyniosło 450 ng/ml i było osiąganym 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 wykazały, 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*

Dane dotyczące farmakokinetyki u osób w podeszłym wieku są ograniczone. Po wielokrotnym podaniu doustnym lewocetyryzyny w dawce 30 mg raz na dobę dziewięciu pacjentom w podeszłym wieku (65–74 lat) przez okres 6 dni, klirens całkowity był o około 33% mniejszy niż u młodszych dorosłych. Wykazano, że rozkład cetyryzyny (racematu) jest zależny raczej od czynności nerek niż od wieku. Zależność ta dotyczy również lewocetyryzyny, ponieważ zarówno lewocetyryzyna, jak i cetyryzyna są wydalane głównie z moczem. Dlatego u pacjentów w podeszłym wieku dawkę lewocetyryzyny należy dostosować do czynności nerek.

##### *Płeć*

Wyniki badania farmakokinetyki u 77 pacjentów (40 mężczyzn, 37 kobiet) oceniono pod kątem ewentualnej zależności od płci. 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 (racemat).

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

Nie badano farmakokinetyki lewocetyryzyny u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. U pacjentów z przewlekłymi chorobami wątroby (wątrobowokomórkowymi, cholestatycznymi lub z żółciową marskością wątroby), którym podawano 10 lub 20 mg cetyryzyny (racemat) 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 nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka w oparciu o konwencjonalne badania farmakologiczne dotyczące bezpieczeństwa, badania toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego, toksycznego wpływu na rozród.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Glicerol 85% (E 422)  
Glikol propylenowy  
Maltitol ciekły (E 965)  
Sacharyna sodowa (E 954)  
Sodu octan trójwodny (do ustalenia pH)  
Kwas octowy lodowaty (do ustalenia pH)  
Aromat wiśniowy  
Woda oczyszczona

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

2 lata.

Okres ważności po pierwszym otwarciu: 6 miesięcy.

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

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Opakowanie bezpośrednie: butelka ze szkła brunatnego typu III o pojemności 200 ml, z zakrętką z PP zabezpieczającą przed otwarciem przez dzieci.

Opakowanie zewnętrzne: pudełko tekturowe.

Do opakowania dołączona jest łyżka miarowa z PS o pojemności 5 ml z podziałką dla 2,5 ml oraz 1,25 ml.

Wielkość opakowania: 200 ml.

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

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Instrukcja otwierania butelki z zamknięciem zabezpieczającym: butelka jest wyposażona w zamknięcie zabezpieczające przed otwarciem przez dzieci. Aby otworzyć butelkę, należy nacisnąć zakrętkę mocno w dół i odkręcić w lewo (odwrotnie do ruchu wskazówek zegara). Po użyciu, zakrętkę należy ponownie mocno dokręcić.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Zentiva k.s., U Kabelovny 130, Dolní Měcholupy, 102 37 Praga 10, Republika Czeska

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

19896

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20 marca 2012.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 20 września 2018.

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

10/2019