

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ZYX, 5 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 5 mg lewocetyryzyny dichlorowodoru.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: 79 mg laktozy jednowodnej w tabletki

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana

Biała, okrągła, obustronnie wypukła tabletki powlekana.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Objawowe leczenie alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa (w tym przewlekłego zapalenia błony śluzowej nosa) i pokrzywki.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Tabletkę powlekaną należy przyjmować doustnie, połykać w całości popijając płynem.

Tabletkę można przyjmować podczas posiłku lub niezależnie od posiłku. Zalecane jest przyjmowanie dawki leku raz na dobę.

Dorośli i młodzież w wieku 12 lat i powyżej:

Zalecana dawka leku wynosi 5 mg (1 tabletki powlekana) na dobę.

Pacjenci w podeszłym wieku:

U pacjentów w podeszłym wieku z zaburzeniami czynności nerek o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, zalecane jest dostosowanie dawki (patrz poniżej „Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek”).

Dzieci w wieku od 6 lat do 12 lat:

Zalecana dawka leku wynosi 5 mg (1 tabletki powlekana) na dobę.

U dzieci w wieku od 2 do 6 lat nie jest możliwe dostosowanie dawki leku w postaci tabletek powlekanych. W tej grupie wiekowej zaleca się stosowanie preparatów lewocetyryzyny w postaciach farmaceutycznych przeznaczonych dla dzieci.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek:

Odstępy czasu pomiędzy kolejnymi dawkami muszą być dostosowane indywidualnie, w zależności od stopnia wydolności nerek. Dawkę należy dostosować zgodnie z poniższą tabelą. Aby skorzystać z poniższej tabeli dawkowania, niezbędne są dane dotyczące wartości klirensu kreatyniny u danego pacjenta (Cl_{kr}) w ml/min. Wartość Cl_{kr} (ml/min) można obliczyć na podstawie stężenia kreatyniny w surowicy (mg/dl), stosując następujący wzór:

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

Dostosowanie dawkowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek:

Grupa	Klirens kreatyniny (ml/min)	Dawka i częstość podawania
Prawidłowa czynność	≥ 80	1 tabletka raz na dobę
Łagodne zaburzenia czynności	50 – 79	1 tabletka raz na dobę
Umiarkowane zaburzenia czynności	30 – 49	1 tabletka co 2 dni
Ciężkie zaburzenia czynności	< 30	1 tabletka co 3 dni
Schyłkowa niewydolność nerek - pacjenci dializowani	< 10	Stosowanie leku przeciwwskazane

U dzieci z zaburzeniami czynności nerek, dawkę należy ustalać indywidualnie na podstawie wartości klirensu nerkowego oraz masy ciała. Brak szczegółowych danych dotyczących stosowania u dzieci z zaburzeniami czynności nerek.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby:

U pacjentów wyłącznie z zaburzeniami czynności wątroby zmiana dawkowania nie jest konieczna. Dostosowanie dawkowania jest zalecane u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby i nerek (patrz powyżej „Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek”).

Czas trwania leczenia:

Okresowe alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa (objawy występujące < 4 dni w tygodniu lub utrzymujące się przez okres krótszy niż 4 tygodnie) należy leczyć w zależności od przebiegu choroby, leczenie można przerwać od razu po ustąpieniu objawów i wznowić w razie ponownego ich wystąpienia.

Obecnie dostępne badania kliniczne z zastosowaniem związku racemicznego cetyryzyny dotyczą okresu do 1 roku w leczeniu przewlekłej pokrzywki i przewlekłego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na lewocetyryzynę, pochodne piperazyny lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek z klirensiem kreatyniny mniejszym niż 10 ml/min.

Produktu 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

Nie zaleca się stosowania produktu ZYX u dzieci w wieku poniżej 6 lat, ponieważ dostępna postać leku (tabletki powlekane) nie pozwala na odpowiednie dostosowanie dawki. Zaleca się stosowanie preparatów lewocetyryzyny w postaciach farmaceutycznych przeznaczonych dla dzieci.

Lewocetyryzyna nie jest zalecana do stosowania u niemowląt i dzieci w wieku poniżej 2 lat.

Należy zachować szczególną ostrożność spożywając alkohol w trakcie stosowania leku (patrz punkt 4.5).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji lewocetyryzyny (w tym badań z induktorami CYP3A4); wyniki badań ze związkiem racemicznym cetyryzyny nie wykazały klinicznie istotnych niepożądanych interakcji (z pseudoefedryną, cymetydyną, ketokonazolem, erytromycyną, azytromycyną, glipizydem i diazepamem). Zaobserwowano niewielkie zmniejszenie klirensu cetyryzyny (16%) po podaniu wielokrotnym z teofiliną (400 mg raz na dobę); natomiast jednoczesne podawanie cetyryzyny nie zmieniło rozmieszczenia teofiliny.

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

U pacjentów wrażliwych jednoczesne przyjmowanie cetyryzyny lub lewocetyryzyny z alkoholem lub innymi środkami hamującymi czynność OUN może wpływać na ośrodkowy układ nerwowy, chociaż wykazano, że związek racemiczny cetyryzyny nie nasila działania alkoholu.

4.6 Wpływ na płodność, ciąża i laktację

Brak danych klinicznych dotyczących stosowania lewocetyryzyny u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka i płodu, przebieg porodu lub rozwój pourodzeniowy.

Należy zachować ostrożność przepisując produkt kobietom w ciąży lub karmiącym piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

Jednakże, w trakcie leczenia lewocetyryzyną niektórzy pacjenci mogą odczuwać senność, zmęczenie i osłabienie. Dlatego pacjenci planujący prowadzenie pojazdów mechanicznych, wykonywanie potencjalnie niebezpiecznych czynności lub obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu, powinni wziąć pod uwagę swoją reakcję na ten produkt leczniczy.

4.8 Działania niepożądane

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

W badaniach klinicznych, odsetek pacjentów wycofanych z 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 wzięło udział 935 osób, którym podawano lek w zalecanej dawce 5 mg na dobę. U 1% lub więcej pacjentów w tej grupie występowały następujące działania niepożądane po zastosowaniu lewocetyryzyny w dawce 5 mg lub placebo (często: > 1/100, < 1/10):

Działania niepożądane (zgodnie z terminologią działań niepożądanych WHO - WHOART)	Placebo (n = 771)	Lewocetyryzyna 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%)

Obserwowano też inne, niezbyt często występujące działania niepożądane (niezbyt często $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), takie jak osłabienie i ból brzucha.

Występowanie działań niepożądanych o charakterze sedatywnym, takich jak: senność, zmęczenie i osłabienie, występowało częściej po podaniu lewocetyryzyny w dawce 5 mg (8,1%) niż po podaniu placebo (3,1%).

Oprócz wymienionych powyżej działań niepożądanych odnotowanych w trakcie badań klinicznych, w okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu odnotowano również bardzo rzadkie przypadki następujących działań niepożądanych:

- Zaburzenia układu immunologicznego: nadwrażliwość, w tym anafilaksja
- Zaburzenia psychiczne: agresja, pobudzenie
- Zaburzenia układu nerwowego: drgawki
- Zaburzenia oka: zaburzenia widzenia
- Zaburzenia serca: kołatanie serca
- Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: duszność
- Zaburzenia żołądka i jelit: nudności
- Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: zapalenie wątroby
- Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: obrzęk naczynioruchowy, trwała wysypka polekowa, świąd, wysypka, pokrzywka
- Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: bóle mięśni
- Badania diagnostyczne: zwiększenie masy ciała, nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby

4.9 Przedawkowanie

a) Objawy

W przypadku przedawkowania może wystąpić senność u osób dorosłych oraz początkowo pobudzenie i niepokój, a następnie senność u dzieci.

b) Postępowanie w przypadku przedawkowania

Nie jest znane specyficzne antidotum dla lewocetyryzyny.

W przypadku przedawkowania zalecane jest leczenie objawowe i podtrzymujące. Jeśli od przyjęcia leku upłynęło niewiele czasu, należy rozważyć płukanie żołądka. Lewocetyryzyna nie jest skutecznie usuwana za pomocą hemodializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwhistaminowe do stosowania ogólnego, pochodne piperazyny.

Kod ATC: R 06 AE 09

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

Badania wiązania z receptorami wykazały, że lewocetyryzyna ma duże powinowactwo do ludzkich receptorów histaminowych H₁ (K_i = 3,2 nmol/l). Lewocetyryzyna ma powinowactwo dwukrotnie większe niż cetyryzyna (K_i = 6,3 nmol/l). Okres półtrwania dysocjacji wiązania lewocetyryzyny z receptorami 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 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 badano w randomizowanych badaniach kontrolowanych:

W badaniu porównującym wpływ stosowania lewocetyryzyny w dawce 5 mg, desloratydyny w dawce 5 mg oraz placebo na pohistaminowy bąbel i rumień, leczenie lewocetyryzyną powodowało istotne ograniczenie powstawania bąbla i rumienia. Działanie to było najsilniejsze w ciągu pierwszych 12 godzin i utrzymywało się przez 24 godziny; (p<0,001), w porównaniu do placebo i desloratydyny.

Początek działania lewocetyryzyny 5 mg w zakresie kontroli objawów wywołanych przez pyłki roślin obserwowano po upływie 1 godziny od przyjęcia leku w badaniach kontrolowanych placebo w modelu komory do prowokacji alergenowych.

Badania *in vitro* (komory Boydena i techniki warstw komórkowych) wykazały, że lewocetyryzyna hamuje indukowaną eotaksyną, przezróżbłonkową migrację eozynofików przez komórki skóry i płuc. W farmakodynamicznym eksperymentalnym badaniu *in vivo* (technika okienek skórnych) u 14 dorosłych w porównaniu z placebo, wykazano trzy główne rodzaje działań hamujących lewocetyryzyny w dawce 5 mg w ciągu pierwszych 6 godzin reakcji indukowanej pyłkami: hamowanie uwalniania VCAM-1, zmianę przepuszczalności naczyń, zmniejszenie napływu eozynofików.

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania lewocetyryzyny wykazano w kilku badaniach klinicznych kontrolowanych placebo z podwójnie ślepą próbą, przeprowadzonych u pacjentów dorosłych z sezonowym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa lub 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 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, bez wystąpienia tachyfilaksji. W czasie trwania badania, lewocetyryzyna znacząco poprawiała jakość życia pacjentów.

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność lewocetyryzyny w postaci tabletek u dzieci oceniano w dwóch badaniach klinicznych z kontrolą placebo, przeprowadzonych u pacjentów w wieku od 6 do 12 lat z sezonowym lub całorocznym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa. W obu badaniach lewocetyryzyna istotnie zmniejszała stopień nasilenia objawów i poprawiała zależną od stanu zdrowia jakość życia.

W badaniu klinicznym z kontrolą placebo uczestniczyło 166 pacjentów z przewlekłą pokrzywką idiopatyczną (85 pacjentów otrzymywało placebo, a 81 pacjentów lewocetyryzynę w dawce 5 mg raz na dobę przez okres 6 tygodni). Leczenie lewocetyryzyną istotnie zmniejszyło nasilenie świądu skóry w pierwszym tygodniu oraz w całym okresie leczenia, w porównaniu z placebo. Lewocetyryzyna powodowała ponadto większą poprawę jakości życia związanej ze stanem zdrowiem, ocenianej na podstawie wskaźnika wpływu dolegliwości skórnych na jakość życia (ang. Dermatology Life Quality Index), w porównaniu do placebo.

Przewlekła idiopatyczna pokrzywka była zbadana jako model zaburzeń o charakterze pokrzywki. Uwalnianie histaminy jest czynnikiem przyczynowym występowania pokrzywki, dlatego można oczekiwać, że lewocetyryzyna będzie skuteczna także w łagodzeniu objawów innych, niż przewlekła idiopatyczna pokrzywka, rodzajów pokrzywek.

Zależności farmakokinetyczne i farmakodynamiczne:

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

Badania EKG nie wykazały znaczącego wpływu lewocetyryzyny na długość odstępu QT.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetyka lewocetyryzyny jest liniowa, niezależna od dawki i czasu, o małej zmienności międzypersonicznej. Profil farmakokinetyczny jest taki sam w przypadku podania samego enancjomeru, jak w przypadku podania cetyryzyny. Podczas procesu wchłaniania i eliminacji nie dochodzi do odwrócenia chiralności.

Wchłanianie

Po podaniu doustnym lewocetyryzyna jest szybko i w znacznym stopniu wchłaniana. Maksymalne stężenie w osoczu występuje po 0,9 godz. od podania. Stan stacjonarny jest osiągnięty po dwóch dniach stosowania. Stężenia maksymalne wynoszą zwykle 270 ng/ml i 308 ng/ml, odpowiednio po jednorazowym i wielokrotnym podaniu dawki 5 mg. Stopień wchłaniania nie zależy od dawki i przyjmowania posiłków, jednak maksymalne stężenie jest mniejsze i występuje później.

Dystrybucja

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

Biotransformacja

Przemianom metabolicznym u ludzi podlega mniej niż 14% dawki lewocetyryzyny, dlatego różnice wynikające z genetycznego polimorfizmu lub równoczesnego przyjmowania inhibitorów enzymatycznych uważa się za mało istotne. Metabolizm następuje poprzez utlenianie pierścieni aromatycznych, N- i O-dealkilację oraz sprzęganie z tauryną. Reakcje dealkilacji przebiegają głównie z udziałem izoenzymu CYP 3A4, a utlenianie pierścieni aromatycznych z udziałem wielu niezidentyfikowanych izoform CYP. Lewocetyryzyna w stężeniach znacznie większych niż stężenia 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 słaby metabolizm i brak możliwości hamowania metabolizmu, interakcje lewocetyryzyny z innymi substancjami są mało prawdopodobne.

Eliminacja

Okres półtrwania w osoczu u osób dorosłych wynosi $7,9 \pm 1,9$ godzin.

Średni pozorny klirens całkowity wynosi 0,63 ml/min/kg mc. Lewocetyryzyna i jej metabolity wydalane są głównie z moczem, średnio 85,4% dawki. Z kałem wydalane jest jedynie 12,9% dawki. Lewocetyryzyna wydalana jest zarówno w wyniku przesączania kłębuszkowego, jak i aktywnego wydzielenia kanalikowego.

Zaburzenia czynności nerek

Pozorny klirens lewocetyryzyny z organizmu zależy od klirensu kreatyniny. Dlatego u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek zaleca się dostosowanie odstępów między kolejnymi dawkami lewocetyryzyny, w zależności od klirensu kreatyniny. U osób ze schyłkową niewydolnością nerek z bezmoczem całkowity klirens leku z organizmu jest zmniejszony o około 80% w porównaniu z osobami zdrowymi. Ilość lewocetyryzyny usunięta w czasie standardowego czterogodzinnego zabiegu hemodializy wynosiła < 10%.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego i toksycznego wpływu na reprodukcję, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Laktoza jednowodna
Celuloza mikrokrystaliczna
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian

Otoczka:

Hypromeloza
Tytanu dwutlenek (E171)
Makrogol 400

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

30 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister Aluminium/Aluminium
Wielkość opakowań: 1, 2, 4, 5, 7, 10, 2 x 10, 10 x 10, 14, 15, 20, 21, 28, 30, 40, 50, 56, 60, 70, 90, 100 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

BIOFARM Sp. z o.o.
ul. Wałbrzyska 13
60-198 Poznań

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 16470

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15.02.2010 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

15.11.2012