

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

AHIST, 5 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Lewocetyryzyny dichlorowodorek

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

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana.

Tabletki powlekane są białe lub białawe, owalne, obustronnie wypukłe, z wytłoczonym napisem 'L9CZ' po jednej stronie i '5' po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Tabletkę powlekaną należy przyjmować doustnie, połykając ją w całości i popijając płynem. Tabletkę można przyjmować z posiłkiem lub niezależnie od posiłku. Zaleca się, aby całą dawkę dobową przyjmować w jednej dawce.

Dorośli i młodzież w wieku od 12 lat

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

Osoby w podeszłym wieku

U osób w podeszłym wieku z umiarkowanymi do ciężkimi zaburzeniami czynności nerek zaleca się dostosowanie dawki (patrz Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek poniżej).

Dzieci w wieku od 6 do 12 lat

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

Dzieci w wieku od 2 do 6 lat

U dzieci w wieku od 2 do 6 lat nie ma możliwości dostosowania dawki produktu w postaci tabletek powlekanych. Zaleca się stosowanie lewocetyryzyny w postaci farmaceutycznej przeznaczonej dla dzieci.

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

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Odstępy między kolejnymi dawkami należy ustalić indywidualnie w zależności od czynności nerek. Należy zapoznać się z poniższą tabelą i odpowiednio dostosować dawkę. Aby skorzystać z tabeli dawkowania, należy oszacować klirens kreatyniny (Cl_{kr}) u danego pacjenta w ml/min. Cl_{kr} (ml/min) można oszacować na podstawie stężenia kreatyniny w surowicy (mg/dl), posługując się następującym wzorem:

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

Dostosowanie dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek:

Grupa	Klirens kreatyniny (ml/min)	Dawka i częstość podawania
Prawidłowa czynność nerek	≥ 80	1 tabletką raz na dobę
Lekkie zaburzenia czynności nerek	50 – 79	1 tabletką raz na dobę
Umiarkowane zaburzenia czynności nerek	30 – 49	1 tabletką raz na 2 dni
Ciężkie zaburzenia czynności nerek	< 30	1 tabletką raz na 3 dni
Schyłkowa choroba nerek - Pacjenci dializowani	< 10	Lek przeciwwskazany

U dzieci z zaburzeniami czynności nerek dawkę należy ustalić indywidualnie na podstawie klirensu kreatyniny i masy ciała pacjenta. Nie ma szczegółowych danych dotyczących 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 i zaburzeniami czynności nerek zaleca się dostosowanie dawki (patrz Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek powyżej).

Czas trwania leczenia

Okresowe alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa (objawy < 4 dni w tygodniu lub utrzymujące się krócej niż 4 tygodnie) należy leczyć zgodnie z przebiegiem i historią choroby; leczenie można przerwać tuż po ustąpieniu objawów i wznowić po ponownym ich wystąpieniu. W przypadku przewlekłego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa (objawy > 4 dni w tygodniu i utrzymujące się dłużej niż przez 4 tygodnie) można pacjentowi zaproponować ciągłe leczenie w okresie ekspozycji na alergeny. Doświadczenie kliniczne dotyczące stosowania lewocetyryzyny w dawce 5 mg w postaci tabletek powlekanych obejmuje 6-miesięczny okres leczenia. Doświadczenie kliniczne z zastosowaniem racematu w przewlekłej pokrzywce i przewlekłym alergicznym zapaleniu błony śluzowej nosa obejmuje okres do jednego roku.

4.3 Przeciwwskazania

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

Ciężkie zaburzenia czynności nerek z klirensiem kreatyniny poniżej 10 ml/min.

Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni stosować tego produktu leczniczego.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nie zaleca się stosowania tabletek lewocetyryzyny u dzieci w wieku poniżej 6 lat, gdyż obecnie dostępne tabletki powlekane nie pozwalają na dostosowanie dawki.

Nie zaleca się stosowania lewocetyryzyny u niemowląt i dzieci w wieku poniżej 2 lat.

Zaleca się ostrożność podczas jednoczesnego spożywania alkoholu (patrz Interakcje).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji lewocetyryzyny (w tym badań z lekami indukującymi CYP3A4); badania z zastosowaniem związku racemicznego cetyryzyny nie wykazały istotnych klinicznie niepożądanych interakcji (z pseudoefedryną, cymetydyną, ketokonazolem, erytromycyną, azytromycyną, glipizydem i diazepamem). Niewielkie zmniejszenie klirensu cetyryzyny (16%) zaobserwowano w badaniu po podaniu wielokrotnym z teofiliną (400 mg raz na dobę); podczas gdy jednoczesne podawanie cetyryzyny nie wpływało na klirens teofiliny. Ilość wchłanianej lewocetyryzyny nie zmniejsza się pod wpływem pokarmu, natomiast zmniejsza się jej szybkość wchłaniania.

U wrażliwych pacjentów podawanie cetyryzyny lub lewocetyryzyny jednocześnie z alkoholem lub innymi substancjami o hamującym działaniu na ośrodkowy układ nerwowy może wpływać na czynność ośrodkowego układu nerwowego, choć wykazano, że racemat cetyryzyna nie nasila działania alkoholu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Nie ma danych klinicznych dotyczących stosowania lewocetyryzyny w ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka/płodu, przebieg porodu lub rozwój pourodzeniowy. Należy zachować ostrożność przepisując produkt leczniczy kobietom w ciąży lub karmiącym piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Porównawcze badania kliniczne nie dostarczyły dowodów na to, aby lewocetyryzyna w zalecanej dawce upośledzała koncentrację, zdolność reagowania lub zdolność prowadzenia pojazdów. Jednak podczas leczenia lewocetyryzyną u niektórych pacjentów może wystąpić senność, zmęczenie i osłabienie. Dlatego osoby, które zamierzają prowadzić pojazdy, wykonywać potencjalnie niebezpieczne czynności lub obsługiwać maszyny, powinny wziąć pod uwagę swoją reakcję na lek.

4.8 Działania niepożądane

W badaniach klinicznych z udziałem kobiet i mężczyzn w wieku od 12 do 71 lat co najmniej 1 działanie niepożądane wystąpiło u 15,1% pacjentów otrzymujących lewocetyryzynę w dawce 5 mg w porównaniu z 11,3% pacjentów otrzymujących 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 1,0% (9/935) w grupie otrzymującej lewocetyryzynę w dawce 5 mg i 1,8% (14/771) w grupie otrzymującej placebo.

W badaniach klinicznych oceniających działanie lecznicze lewocetyryzyny uczestniczyło 935 osób otrzymujących lek w zalecanej dawce 5 mg na dobę. W tej grupie następujące działania niepożądanych po zastosowaniu lewocetyryzyny w dawce 5 mg lub placebo notowano z częstością 1% lub większą (częste: >1/100, <1/10):

Określenie działania niepożądanego wg WHO (wg 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 również działania niepożądane występujące niezbyt często (niezbyt częste >1/1000, <1/100), takie jak osłabienie lub bóle brzucha.

Sedatywne działania niepożądane leku, takie jak senność, zmęczenie i osłabienie, występowały częściej (8,1%) podczas stosowania lewocetyryzyny w dawce 5 mg niż podczas podawania placebo (3,1%).

Oprócz wyżej wymienionych działań niepożądanych opisywanych w badaniach klinicznych, po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano bardzo rzadkie przypadki następujących działań niepożądanych:

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

4.9 Przedawkowanie

a) Objawy

Objawami przedawkowania może być senność u dorosłych oraz początkowo pobudzenie i niepokój ruchowy, a następnie senność u dzieci.

b) Postępowanie w razie przedawkowania

Nie jest znane specyficzne antidotum na lewocetyryzynę.

W razie przedawkowania, zaleca się leczenie objawowe i podtrzymujące. Jeśli od przyjęcia leku upłynęło niewiele czasu, należy rozważyć płukanie żołądka. Lewocetyryzyna nie jest skutecznie usuwana metodą hemodializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwhistaminowe do stosowania ogólnego, pochodne piperazyny
Kod ATC: R06A E09

Lewocetyryzyna, (R)-enancjomer cetyryzyny, jest silnym i wybiórczym antagonistą obwodowych receptorów H_1 .

Badania dotyczące wiązania z receptorami wykazały, że lewocetyryzyna ma duże powinowactwo do ludzkich receptorów H_1 ($K_i = 3,2$ nmol/l). Lewocetyryzyna wykazuje 2-krotnie większe powinowactwo niż cetyryzyna ($K_i = 6,3$ nmol/l). Okres półtrwania procesu odłączania lewocetyryzyny od receptorów H_1 wynosi 115 ± 38 min. Po jednorazowym podaniu stopień zablokowania receptorów przez lewocetyryzynę wynosi 90% po 4 godzinach i 57% po 24 godzinach.

Badania farmakodynamiczne u zdrowych ochotników wykazują, że lewocetyryzyna w dawce o połowę mniejszej od dawki cetyryzyny wywiera porównywalne z cetyryzyną działanie na skórę i błonę śluzową nosa.

Farmakodynamiczne właściwości lewocetyryzyny były oceniane w kontrolowanych badaniach klinicznych z randomizacją:

W badaniu porównującym wpływ lewocetyryzyny w dawce 5 mg, desloratadynę w dawce 5 mg i placebo na bąbel i rumień indukowany histaminą, leczenie lewocetyryzyną powodowało istotne zmniejszenie powstawania bąbla i zaczerwienienia, a działanie to było najsilniejsze w ciągu pierwszych 12 godzin i utrzymywało się przez 24 godziny – w porównaniu z placebo i desloratadyną ($p < 0,001$).

W badaniach kontrolowanych placebo oceniających ekspozycję na alergeny w modelu z zastosowaniem komory prowokacyjnej początek działania lewocetyryzyny w dawce 5 mg w łagodzeniu objawów wywołanych pyłkami obserwowano po godzinie od podania leku.

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

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

W 6-miesięcznym badaniu klinicznym z udziałem 551 dorosłych pacjentów (w tym 276 pacjentów leczonych lewocetyryzyną) z przewlekłym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa (objawy obecne przez 4 dni w tygodniu przez co najmniej 4 kolejne tygodnie) i uczulonych na roztocza kurzu domowego i 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 powodując przy tym tachyfilaksji. Przez cały okres trwania badania lewocetyryzyna powodowała istotną poprawę jakości życia pacjentów.

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność lewocetyryzyny w tabletkach u dzieci oceniano w 2 kontrolowanych placebo badaniach klinicznych z udziałem pacjentów w wieku od 6 do 12 lat, z odpowiednio sezonowym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa lub całorocznym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa. W obu badaniach lewocetyryzyna znacząco złagodziła objawy i poprawiała zależną od stanu zdrowia jakość życia pacjentów.

W kontrolowanym placebo badaniu klinicznym z udziałem 166 pacjentów z przewlekłą pokrzywką idiopatyczną, 85 pacjentów otrzymywało placebo, a 81 pacjentów lewocetyryzynę w dawce 5 mg raz na dobę przez 6 tygodni. Leczenie lewocetyryzyną powodowało istotne zmniejszenie nasilenia świądu w 1. tygodniu i w całym okresie leczenia w porównaniu z placebo. Lewocetyryzyna, w porównaniu z placebo, powodowała również większą poprawę związanej ze zdrowiem jakości życia, ocenianą za pomocą Wskaźnika Jakości Życia w Chorobach Dermatologicznych (ang. Dermatology Life Quality Index).

Zależności farmakokinetyczne-farmakodynamiczne

Lewocetyryzyna w dawce 5 mg zapewnia podobne hamowanie powstawania bąbla i zaczerwienienia jak cetyryzyna w dawce 10 mg. Tak jak w przypadku cetyryzyny, działanie na reakcje skórne wywołane histaminą nie było związane ze stężeniami leku w osoczu.

W zapisach EKG nie stwierdzono istotnego wpływu lewocetyryzyny na odstęp QT.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetyka lewocetyryzyny ma przebieg liniowy, nie jest zależna od dawki ani czasu i wykazuje małą zmienność międzypersonalną. Profil farmakokinetyczny jest taki sam w przypadku podawania pojedynczego enancjomeru, jak w przypadku podawania cetyryzyny. W czasie wchłaniania i eliminacji nie dochodzi do odwrócenia chiralności.

Wchłanianie

Po podaniu doustnym lewocetyryzyna wchłania się szybko i w znacznym stopniu. Maksymalne stężenia w osoczu uzyskuje się po 0,9 godziny od podania. Stan stacjonarny jest osiąganym po 2 dniach. Stężenie maksymalne wynosi zwykle 270 ng/ml po pojedynczej dawce 5 mg i 308 ng/ml po wielokrotnym podawaniu dawki 5 mg raz na dobę. Ilość wchłoniętego leku nie zależy od dawki ani od przyjmowania pokarmu, jednak pokarm opóźnia osiągnięcie i zmniejsza wartość maksymalnego stężenia leku.

Dystrybucja:

Nie ma danych dotyczących tkankowej dystrybucji lewocetyryzyny u ludzi ani przenikania lewocetyryzyny przez barierę krew-mózg. U szczurów i psów największe stężenia tkankowe stwierdza się w wątrobie i nerkach, najmniejsze w kompartmentcie ośrodkowego układu nerwowego. Lewocetyryzyna w 90% wiąże się z białkami osocza. Dystrybucja lewocetyryzyny jest ograniczona, gdyż objętość dystrybucji wynosi 0,4 l/kg.

Biotransformacja

U ludzi metabolizowane jest mniej niż 14% dawki lewocetyryzyny i dlatego różnice wynikające z polimorfizmu genetycznego lub jednoczesnego przyjmowania inhibitorów enzymów uważa się za mało znaczące. Szlaki metaboliczne obejmują utlenianie pierścienia aromatycznego, N- i O-dealkilację i sprzężanie z tauryną. W reakcjach dealkilacji uczestniczy przede wszystkim CYP3A4, natomiast utlenianie pierścienia aromatycznego odbywa się z udziałem licznych i (lub) niezidentyfikowanych izoform CYP. Lewocetyryzyna w stężeniach znacznie większych niż maksymalne stężenia uzyskiwane po doustnym podaniu dawki 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.

Eliminacja

Okres półtrwania w osoczu u dorosłych wynosi $7,9 \pm 1,9$ godzin. Średni pozorny klirens całkowity wynosi 0,63 ml/min/kg. Lewocetyryzyna i jej metabolity są wydalane głównie z moczem. Tą drogą wydalana jest średnio 85,4% dawki. Z kałem wydalana jest jedynie 12,9% dawki. Lewocetyryzyna jest wydalana zarówno w wyniku przesączania kłębuszkowego, jak i aktywnego wydzielenia kanalikowego.

Zaburzenia czynności nerek

Pozorny klirens lewocetyryzyny wykazuje korelację z klirensem kreatyniny. W związku z tym z u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek zaleca się dostosowywać odstępy między kolejnymi dawkami lewocetyryzyny w zależności klirensu kreatyniny. U osób ze schyłkową niewydolnością nerek z bezmoczem klirens całkowity zmniejsza się o około 80% w porównaniu z osobami zdrowymi. Ilość lewocetyryzyny usuwana w czasie standardowej 4-godzinnej hemodializy wynosiła < 10%.

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 reprodukcję nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

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

2 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

Wielkości opakowań:

Blistry zawierające 7, 10, 14, 15, 20, 21, 28, 30, 40, 50, 56, 60, 70, 90, 100, 112 lub 120 tabletek.
Blistry podzielne na dawki pojedyncze zawierające: 30x1 tabletki

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Generics [UK] Ltd
Station Close, Potters Bar
Hertfordshire, EN6 1TL
Wielka Brytania

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

20847

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

2012-12-24

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2012-12-24