

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1 6028/15.01.09
Към РУ № 3980/19.01.09
Одобрено: 72/05 10.2009

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ксизал 5 mg филмирани таблетки
Xyzal 5 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 5 mg левоцетиризинов дихидрохлорид (levocetirizine dihydrochloride).

Помощни вещества: 63,50 mg лактоза монохидрат / таблетка

За пълния състав на помощните вещества вж. точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки

Бели до почти бели, овални, филмирани таблетки с код "Y" от едната страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Симптоматично лечение на алергичен ринит (включително персистиращ алергичен ринит) и хронична идиопатична уртикария.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Ксизал се приема перорално и може да се приема с или без храна.

Филмираните таблетките трябва да се поглъщат цели с помощта на течност.

Възрастни и деца над 12 годишна възраст:

Препоръчаната дневна доза е 5 mg (1 филмирана таблетка).

Пациенти в напреднала възраст:

При пациенти с умерено до тежко бъбречно увреждане се препоръчва адаптиране на дозата (вж. по-долу Пациенти с бъбречно увреждане).

Деца от 6 до 12 годишна възраст:

Препоръчаната дневна доза е 5 mg (1 филмирана таблетка).

Деца от 2 до 6 годишна възраст:

Не се препоръчва употребата на Ксизал филмирани таблетки при деца под 6 годишна възраст, тъй като тази форма не позволява точно адаптиране на дозата. Препоръчва се приложение на педиатрична форма с левоцетиризин.

Пациенти с бъбречно увреждане:

Честотата на приема трябва да се индивидуализира в съответствие с бъбречната функция.

Използвайте приложената по-долу таблица за адаптирането на дозата. За да се ползва тази таблица



е необходимо да се определи креатининовия клирънс на пациента (CLcr), изразен в ml/min. CLcr (ml/min) може да се определи от серумния креатинин (mg/dl) с помощта на следната формула:

$$CLcr = \frac{[140 - \text{възрастта (години)}] \times \text{теглото (kg)}}{72 \times \text{серумен креатинин (mg/dl)}} \quad (\times 0,85 \text{ при жени})$$

Адаптиране на дозата при пациенти с нарушена бъбречна функция:

Група	Креатининов клирънс (ml/min)	Доза и честота на прилагане
Нормална	≥ 80	1 таблетка веднъж дневно
Лека	50 - 79	1 таблетка веднъж дневно
Умерена	30 - 49	1 таблетка веднъж на всеки 2 дни
Тежка	< 30	1 таблетка веднъж на всеки 3 дни
Пациенти в краен стадий на бъбречно заболяване		
Пациенти на диализа	< 10 -	противопоказно

Педиатрични пациенти с бъбречно увреждане:

Дозата трябва да се адаптира индивидуално в зависимост от бъбречния клирънс и телесната маса.

Пациенти с чернодробно увреждане:

Не се налага промяна на дозата при пациенти, единствено с чернодробно увреждане. При пациенти с чернодробно и бъбречно увреждане се препоръчва промяна на дозата (вж. по-горе Пациенти с бъбречно увреждане).

Продължителност на лечението:

Интермитентния алергичен ринит (симптоми < 4 дни /седмица или за по-малко от 4 седмици) трябва да се лекува в зависимост от заболяването и неговата анамнеза; лечението може да се спре веднага след изчезването на симптомите и може да се поднови когато симптомите се появят отново. При персистиращ алергичен ринит (симптоми > 4 дни /седмица или за повече от 4 седмици), може да се назначи продължително лечение на пациента през периода на експозиция към алергена. Съществува клиничен опит с приложението на 5 mg левоцетиризин филмирани таблетки в продължение на 6 месеца. При пациенти с хронична уртикария или хроничен алергичен ринит, съществува клиничен опит до 1 година с приложение на рацемата (цетиризин).

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към левоцетиризин, пиперазинови производни или някое от помощните вещества.

Пациенти с тежко бъбречно увреждане и креатининов клирънс под 10 ml/min.

Пациентите с редки наследствени заболявания като галактозна непоносимост, лактазна недостатъчност на Larr или глюкозо-галактозна малабсорбция, не трябва да приемат тези таблетки.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Препоръчва се повишено внимание при употреба на алкохол (вж. Взаимодействия).



Не се препоръчва приложението на Ксизал при деца под 2 годишна възраст, поради недостатъчен опит сред тази популация.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Няма проучвания за взаимодействията на левоцетиризин (включително с индукторите на CYP3A4); проучванията с рацемата съдържащ цетиризин не показват клинично значими нежелани взаимодействия (с псевдофедрин, циметидин, кетоконазол, еритромицин, азитромицин, глипизид и диазепам). В проучване с многократни дози теофилин (доза от 400 mg на ден) е наблюдавано слабо намаление на клирънса на цетиризин (16%), като поведението на теофилин не се променя при едновременно приложение на цетиризин. В проучване с многократно приложение на ритонавир (600mg два пъти дневно) и цетиризин (10 mg дневно), степента на експозиция на цетиризин е била повишена с около 40%, докато диспозицията на ритонавир леко е била понижена (-11%) при съпътстващо приложение на цетиризин.

Степента на абсорбция на левоцетиризин не се намалява от храната, въпреки че скоростта е понижена.

При чувствителни пациенти, едновременната употреба на цетиризин или левоцетиризин с алкохол или други депресанти на ЦНС може да въздейства върху централната нервна система, въпреки че проучванията с цетиризин не са показали повишаване на ефекта на алкохола.

4.6 Бременност и кърмене

Няма клинични данни за употребата на левоцетиризин при бременни жени.

Проучванията при животни не показват пряко или непряко вредно въздействие върху бременността, ембрионалното/фетално развитие, раждането или постнаталното развитие.

Цетиризин (рацемата) се екстретира в кърмата.

Предписването на бременни или кърмещи жени трябва да бъде с повишено внимание.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Сравнителните клинични проучвания показват, че левоцетиризин, в препоръчаната доза, не нарушава вниманието, реакцията и способността за шофиране. Въпреки това някои пациенти при употребата на Ксизал могат да почувстват сънливост, умора и астения. Пациентите, възнамеряващи да шофират, да извършват потенциално опасни дейности или да работят с машини, трябва да имат предвид ефекта на лекарството.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

При проучвания на лечението на мъже и жени на възраст от 12 до 71 годишна възраст, 15,1% от пациентите в групата на приемащите левоцетиризин 5 mg са имали най-малко една нежелана лекарствена реакция, в сравнение с плацебо групата, където този процент е бил 11,3%. 91.6% от тези нежелани реакции са били леки до умерени. Поради появата на нежелани лекарствени реакции, от проучванията са отпаднали 1,0% (9/935) от пациентите приемащи левоцетиризин 5 mg, в сравнение с 1,8% (14/771) от пациентите в плацебо групата.

Клиничните проучвания с левоцетиризин включват лечението на 935 пациенти, приемащи това лекарство в препоръчаната дневна доза от 5 mg. От така събраните данни, с честота от 1% или повече (чести: >1/100 до <1/10), са били докладвани следните нежелани лекарствени реакции при прилагането на 5 mg левоцетиризин или плацебо:



Препоръчителен термин (WHOART)	Плацебо (n = 771)	Левоецетиризин 5 mg (n = 935)
Главоболие	25 (3,2%)	24 (2,6%)
Сомнолентност	11 (1,4%)	49 (5,2%)
Сухота в устата	12 (1,6%)	24 (2,6%)
Умора	9 (1,2%)	23 (2,5%)

Наблюдавани са други нечести (>1/1000 до <1/100) нежелани лекарствени реакции са астения и болки в корема.

Честотата на седативните нежелани лекарствени реакции като сомнолентност, умора и астения са наблюдавани по-често с 5 mg левоецетиризин (8,1%), в сравнение с плацебо (3,1%).

В допълнение към наблюдаваните по време на клинични проучвания гореизброени нежелани реакции, в периода след пускането на пазара са докладвани много редки случаи на следните нежелани реакции:

- Нарушения на имунната система: свръхчувствителност, включително и анафилаксия
- Психични нарушения: агресия, възбуда, халюцинации, депресия
- Нарушения на нервната система: конвулсии
- Нарушения на очите: увреждания на зрението
- Сърдечни нарушения: палпитация, тахикардия
- Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения: диспнея
- Стомашно-чревни нарушения: гадене
- Хепато-билиарни нарушения: хепатит
- Нарушения на кожата и подкожната тъкан: ангионевротичен оток, фиксиран лекарствен обрив, пруритус, обрив, уртикария
- Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан: миалгия
- Изследвания: повишаване на теглото, аномални резултати при изследвания на чернодробната функция

4.9 Предозиране

Симптоми

Симптомите при предозиране включват: сънливост при възрастни, а при деца - първоначална възбуда и неспокойство, последвани от сънливост.

Действия при предозиране

Няма известен специфичен антидот на левоецетиризин.

В случай на предозиране се препоръчва симптоматично или поддържащо лечение. Необходимо е да се направи стомашна промивка непосредствено след поглъщането му. Левоецетиризин не се елиминира ефективно при хемодиализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антихистамини за системно приложение, пиперазиново производно. АТС код R06A E09.

Левоецетиризин е (R) енантиомера на цетиризин; той е мощен и селективен антагонист на периферните H1- рецептори.



Проучванията показват, че левоцетиризин има висок афинитет към H1-рецептори при човека ($K_i=3,2$ pmol/l). Левоцетиризин има 2 пъти по-висок афинитет, в сравнение с този на цетиризин ($K_i=6,3$ pmol/l). Левоцетиризин се освобождава от H1-рецепторите, като периода на полуживот е 115 ± 38 min. След еднократно приложение, левоцетиризин свързането с рецепторите е 90% след 4 часа и 57% след 24 часа.

Фармакодинамични проучвания при здрави доброволци показват, че половин количество левоцетиризин има сравнима активност с тази на цетиризин, по отношение на въздействието както върху кожата, така и върху носа.

Фармакодинамичната активност на левоцетиризин е изследвана в рандомизирани, контролирани проучвания:

В проучване сравняващо действието на левоцетиризин 5 mg, деслоратадин 5 mg и плацебо върху хистамин индуцирана папула и еритема, лечението с левоцетиризин показва значително намаляване образуването на папула и еритема, което е било най-високо през първите 12 часа и продължава 24 часа, ($p<0,001$). В сравнение с плацебо и деслоратадин.

Началото на действието на левоцетиризин 5 mg за контролиране на провокираните от полени симптоми се наблюдава 1 час след приема при плацебо контролирани проучвания с модела на алергенно натоваарващата камера.

In vitro проучванията (камера на Бойден и слойно-клетъчна техника) показват, че левоцетиризин инхибира еотаксин-индуцираната еозинофилна трансендотелна миграция както в дермални, така и в белодробни клетки.

In vitro и *in vivo* животинските модели не са показали значителен ефект върху холинергичната и серотонинергична активност. Все пак в клиничните проучвания сухотата в устата е по-честа с левоцетиризин, отколкото с плацебо. *In vitro* клиничните проучвания за свързване с рецепторите не са показали измерим афинитет към други, освен към H₁ рецепторите. Авторентгеновите проучвания с радиоактивно белязан левоцетиризин при плъхове показват пренебрежимо проникване в мозъка. *Ex vivo* експериментите при мишки са показали, че системното прилагане на левоцетиризин не води до значимо окупиране на H₁ рецептори в мозъка.

Фармакодинамичните експериментални проучвания *in vivo* (кожно-камерна техника) показват три основни ефекта на инхибиране на левоцетиризин 5 mg в първите 6 часа на индуцирана от полени реакция, сравнена с плацебо при 14 възрастни пациенти са: подтискане на освобождаването на VCAM-1, модулиране на съдовия пермеабилитет и намаляване участието на еозинофилите. Ефективността и безопасността на левоцетиризин е доказана в няколко двойно-слепи, плацебо-контролирани клинични проучвания, проведени при пациенти, страдащи от сезонен алергичен ринит, целогодишен алергичен ринит или персистиращ алергичен ринит. Левоцетиризин значително подобрява симптомите на алергичния ринит, включително назалната обструкция в някои от проучванията.

Шестмесечно клинично проучване при 551 пациенти (включващо 276 пациента лекувани с левоцетиризин), страдащи от персистиращ алергичен ринит (наличие на симптоми през 4 дни в седмицата, в поне 4 последователни седмици), сенсibiliзирани към домашен прах и тревни полени, показва, че левоцетиризин 5 mg е клинически и статистически значимо по-мошен спрямо плацебо при облекчаване на тоталния симптоматен резултат на алергичния ринит през целия период на проучването, без да предизвика тахифилаксия. През целия период на проучването, левоцетиризин значимо подобрява качеството на живот на пациентите.

Безопасността и ефикасността при педиатрични пациенти е изследвана в две плацебо контролирани клинични проучвания, включващи пациенти от 6 до 12 години със съответно сезонен и целогодишен алергичен ринит. Левоцетиризин значително е подобрил симптомите и повишил качеството на живот и в двете проучвания.

В плацебо контролирани клинични проучвания включващи 166 пациента страдащи от хронична идиопатична уртикария, 85 пациента са били лекувани с плацебо и 81 пациента с левоцетиризин 5 mg веднъж дневно за шест седмици. Лечението с левоцетиризин води до значително намаляване на силата на сърбежа през първата седмица и през целия период на лечение сравнено с плацебо.



Левоецетиризин също води и до по-голямо подобрене на качеството на живот свързано със здравето на пациентите, оценено по индекса на Дерматологичното качество на живот, сравнено с плацебо.

Връзка между фармакокинетика и фармакодинамика:

Левоецетиризин 5 mg води до подобен модел на инхибиране на хистамин-индуцирана папула и еритема като цетиризин 10 mg. Както и при цетиризин, ефектът върху хистамин-индуцираните кожни реакции не съответства на плазмените концентрации. Данните от ЕКГ не показват съответните ефекти на левоецетиризин, приложен в доза 6 пъти над препоръчаната, върху QT интервала.

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на левоецетиризин е линейна, независеща от дозата и времето, с малки индивидуални различия. Фармакокинетичният профил е един и същ, независимо от това дали се прилага като енантиомер или като цетиризин. По време на процесите на резорбция и елиминиране не настъпва хиално преобразуване.

Абсорбция:

След перорално приложение левоецетиризин се разпределя бързо и екстензивно. Пикови плазмени концентрации се достигат 0,9 часа след приемане на дозата. Равновесни концентрации се установяват след 2 дни. Пиковите плазмени концентрации след приемане на единична доза от 5 mg или при повторен прием са съответно 270 ng/ml и 308 ng/ml. Степента на абсорбция не зависи от дозата и се не се влияе от храната, но след хранене пиковите концентрации са понижени и се достигат за по-дълъг период от време.

Разпределение:

Няма данни относно тъканното разпределение при човека, както и преминаването на левоецетиризин през кръвно-мозъчната бариера. При плъхове и кучета, най-високи нива са намерени в черния дроб и бъбреците, а най-ниски в ЦНС.

Левоецетиризин в 90% се свързва с плазмените протеини. Разпределението на левоецетиризин е ограничено, като обема на разпределение е 0,4 l/kg.

Биотрансформация:

Степента на метаболизъм на левоецетиризин при човека е по-малко от 14% от дозата, затова се очакват пренебрежими различия в резултат на генетичния полиморфизъм или едновременната употреба на ензимни инхибитори. Метаболитните пътища включват ароматна оксидация, N- и O-деалкилиране и тауриново конюгиране. Деалкилирането се осъществява основно от CYP3A4, докато ароматната оксидация включва множество и/или неидентифицирани CYP изоформи. Левоецетиризин не оказва ефект върху активността на CYP изоензимите 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и 3A4 в концентрации, значително над пиковите, достигнати след перорално приложение на 5 mg доза.

Поради ниската степен на метаболизъм и липсата на метаболитен инхибиращ потенциал, взаимодействия между левоецетиризин и други вещества са малко вероятни.

Елиминиране:

Плазмения полуживот при възрастни е $7,9 \pm 1,9$ часа. Средният аперентен общ телесен клирънс е 0,63 ml/min/kg. Главният път на отделяне на левоецетиризин и метаболитите му е с урината - 85,4% от приетата доза. Чрез фекалиите се отделя само 12,9% от дозата. Левоецетиризин се отделя както чрез гломерулна филтрация, така и чрез активна тубуларна секреция.



Бъбречно увреждане:

Аперентния телесен клирънс на левоцетиризин съответства на креатининовия клирънс. Ето защо се препоръчва при пациенти с умерено до тежко бъбречно увреждане адаптиране на интервала между приемите, в съответствие с креатининовия клирънс. При пациенти с анурия и в крайна фаза на бъбречно увреждане, общия телесен клирънс се понижава с около 80%, в сравнение със здравите индивиди. Количеството левоцетиризин, отделящ се по време на стандартна 4-часова хемодиализна процедура е < 10%.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хората съгласно конвенционалните фармакологични изпитвания за безопасност, токсичност при многократно приложение, репродуктивна токсичност, генотоксичност или канцерогенен потенциал.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро:

Целулоза, микрокристална
Лактоза монохидрат
Силициев диоксид, колоиден безводен
Магнезиев стеарат

Покритие:

Опадри Y-1-7000, състоящ се от:
Хипромелоза (E464)
Титанов диоксид (E 171)
Макрогол 400

6.2 Несъвместимости

Не е приложимо.

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква особени условия за съхранение.

6.5 Данни за опаковката

Алуминий-ОРА/алуминий/PVC блистер
Опаковки по 7, 10, 14, 20, 30 таблетки.
Не всички видови опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне



Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

UCB GmbH, Alfred-Nobel-Str. 10, 40789 Monheim, Германия

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20030607

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

29.09.2003 / 19.01.2009

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

07.2009

