

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Alercit 5 mg film-coated tablets
Алерцит 5 mg филмирани таблетки

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20100238
Разрешение №	П - 9295 / 13.04.2010
Одобрение №	/

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

Помощни вещества: 60,27 mg лактоза монохидрат във всяка таблетка .
За пълния списък на помощните вещества виж т. 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки

Бели, овални, двойноизпъкнали филмирани таблетки с шамповано „G” делителна черта „G” от едната страна и гладка друга страна. Таблетката може да бъде разделена на две еднакви половини.

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

Начин на приложение

Филмираните таблетки трябва да се приемат перорално, поглъщат се цели, с течност и могат да се приемат с или без храна. Препоръчва се дневната доза да се приема като една еднократна доза.

Възрастни и юноши на 12 и повече години

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

Пациенти в напреднала възраст

Препоръчва се адаптиране на дозата при пациенти в напреднала възраст с умерено до тежко бъбречно увреждане (виж Пациенти с бъбречно увреждане по-долу).

Деца на възраст от 6 до 12 години

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

Деца на възраст от 2 до 6 години:

При деца на възраст от 2 до 6 години не е възможно адаптиране на дозата с лекарствена форма филмирани таблетки. Препоръчва се използването на подходяща за педиатрично приложение лекарствена форма на левоцетиризин.

Бебета и деца на възраст до 2 години

Приложението на левоцетиризин не се припоръчва.

Възрастни пациенти с бъбречно увреждане

Интервалите между дозите трябва да се индивидуализират в зависимост от бъбречната функция. Използвайте дадената по-долу таблица за адаптиране на дозата. За да се използва тази таблица е необходимо да се определи креатининовия клирънс (CLcr) на пациента в ml/min. CLcr в ml/min може да бъде отреден от серумния креатинин (mg/dl) с помощта на следна формула:

$$CLcr = \frac{[140 - \text{възраст(години)}] \times \text{тегло (kg)}}{72 \times \text{серумен креатинин (mg/dl)}} \quad (\times 0.85 \text{ за жени})$$

Адаптиране на дозата при пациенти с увредена бъбречна функция

Група	Креатининов клирънс (ml/min)	Дозировка и честота на прилагане
Нормална	≥ 80	5 mg веднъж дневно
Лека	50 – 79	5 mg веднъж дневно
Умерена	30 – 49	5 mg веднъж на всеки 2 дни
Тежка	< 30	5 mg веднъж на всеки 3 дни
Краен стадий на бъбречно заболяване – Пациенти, подложени на хемодиализа	< 10	Противопоказано

При педиатрични пациенти с бъбречно увреждане дозата трябва да се индивидуализира като се вземе предвид бъбречния клирънс на пациента и неговото тегло. Няма специфични данни за деца с бъбречно увреждане.

Пациенти с чернодробно увреждане

Не е необходимо адаптиране на дозата при пациенти само с чернодробно увреждане. При пациенти с чернодробно и бъбречно увреждане се препоръчва адаптиране на дозата (виж Пациенти с бъбречно увреждане по-горе).

Продължителност на лечението

Интермитентен алергичен ринит (симптоми < 4 дни/седмица или в продължение на по-малко от 4 седмици) трябва да се лекува в зависимост от заболяването и неговата история; може да бъде прекратено след отшумяване на симптомите и може да бъде започнато отново при повторна поява на симптомите. При персистиращ алергичен ринит (симптоми > 4 дни/седмица и в продължение на повече от 4 седмици) може да се приложи продължителна терапия за времето, в което пациентът е изложен на действието на алергените. Съществува клиничен опит с прилагането на 5 mg левоцетиризин като филмирани таблетки за 6-месечен период на лечение. При хронична уртикария и хроничен алергичен ринит съществува клиничен опит с приложението на рацемата (цетиризин) за една година.

4.3. Противопоказания

Свръхчувствителност към левоцетиризин или други пиперазинови производни, или към някое от помощните вещества. Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Lapp лактазна недостатъчност или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да вземат този лекарствен продукт.

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

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Не се препоръчва приложението на левоцетиризин при бебета и малки деца на възраст под 2 години.

Повишено внимание се препоръчва при едновременно приложение с алкохол (виж Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие).

Не се препоръчва използването на левоцетиризин 5 mg филмирани таблетки при деца на възраст 2-6 години, тъй като тази лекарствена форма не позволява адаптиране на дозата. Препоръчва се използването на друга лекарствена форма левоцетиризин, подходяща за деца.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани изследвания на взаимодействието с левоцетиризин, (включително с индуктори на CYP3A4); изследвания с рацемична смес цетиризин не са показали клинично значими нежелани реакции (с псевдоефедрин, циметидин, кетоконазол, еритромицин, азитромицин, глипизид и диазепам). При проучване с многократни дози с теофилин (400 mg веднъж дневно) е наблюдавано слабо понижение на клирънса на цетиризин (16%); докато диспозицията на теофилин не се повлиява от едновременното приложение на цетиризин.

Степента на абсорбцията на левоцетиризин не се намалява от храна, докато скоростта на абсорбция намалява.

При чувствителни пациенти, едновременното приложение на цетиризин или левоцетиризин и алкохол или други депресанти на ЦНС може да повлияе централната нервна система, въпреки, че проучванията с цетиризин рацемат не са показали усилване на ефекта на алкохола.

4.6. Бременност и кърмене

Няма клинични данни за приложението на левоцетиризин при бременни жени. Проучванията върху животни не са показали директен или индиректен увреждащ ефект върху бременността, ембрионалното/фетално развитие, раждането или постнаталното развитие. Необходимо е повишено внимание когато се предписва на бременни жени и жени, които кърмят.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Сравнителни клинични проучвания показват, че левоцетиризин, в препоръчаната доза, не повлиява вниманието, способността за реагиране и възможността за шофиране.

Независимо от това, сънливост, умора и астения могат да се проявят при някои пациенти на лечение с левоцетиризин. Ето защо, пациенти, които възнамеряват да шофират, да извършват потенциално опасни дейности или да работят с машини трябва да имат предвид приема на този лекарствен продукт.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

За да се класифицират нежеланите лекарствени реакции в зависимост от честотата на тяхното появяване е използвана следната терминология:

Много чести ($\geq 1/10$)

Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)

Нечести ($\geq 1/1,000$ до $< 1/100$)

Редки ($\geq 1/10,000$ до $< 1/1,000$)

Много редки ($\leq 1/10,000$)

Неизвестно (въз основа на наличните данни не може да се определи честотата)

Системно-органична класификация	Много често ($\geq 1/10$)	Често ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)	Нечесто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$)	Много редки ($\leq 1/10,000$)
Изследвания				Повишаване на теглото, необичайни резултати при изследвания на чернодробната функция
Нарушения на именната система		Сухота в устата		Свърхчувствителност, вкл. анафилаксия
Психични нарушения				Агресия, тревожност
Нарушения на нервната система		Главоболие, сънливост		Конвулсии
Нарушения на очите				Зрителни нарушения
Сърдечни нарушения				Палпитации
Респираторни, гръдни и медиастенални нарушения				Диспнея
Стомашно-чревни нарушения		Сухота в устата	Коремна болка	Гадене
Хепато-билиарни нарушения				Хепатит
Нарушения на кожата и подкожната тъкан				Ангioneвротичен оток, фиксиран лекарствен обрив, пруритус, обрив, уртикария
Нарушения на мускулно-скелетната система, съединителната тъкан и костите			Астения	Миалгия
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Умора		

4.9. Предозиране

А) Симптоми

Симптомите на предозирането могат да включват сънливост при възрастни и тревожност и безпокойство, последвани от сънливост при деца.

Б) Лечение на предозирането

Няма известен антидот на левоцетиризин.

В случай на предозиране се препорачва симптоматично или поддържащо лечение. Необходимо е да се направи стомашна промивка при първа възможност. Левоцетиризин не се елиминира ефективно при хемодиализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерепевтична група: антихистамини за системно приложение, пиперазинови производни
АТС код: R06A E09.

Левоцетиризин, (R) е антиомер на цетиризин, е мощен и селективен антагонист на периферните H1-рецептори.

Изследвания на свързването показват, че левоцетиризин има висок афинитет към човешките H1-рецептори ($K_i=3,2 \text{ nM}$). Левоцетиризин има 2-пъти по-висок афинитет в сравнение с този на цетиризин ($K_i=6,3 \text{ nM}$). Дисоциацията на левоцетиризин от H1-рецепторите е с елиминационен полуживот $115 \pm 38 \text{ min}$. След еднократно приложение левоцетиризин показва 90% свързване с рецепторите за 4 часа и 57% за 24 часа.

Фармакодинамичните изследвания при здрави доброволци показват, че половин доза левоцетиризин има активност сравнима с активността на цетиризин, по отношение на въздействието както върху кожата така и върху носа.

Фармакодинамичната активност на левоцетиризин е проучена в рандомизирани, контролирани изпитвания:

При сравнително изследване на ефектите на левоцетиризин 5 mg, деслоратидин 5 mg и плацебо върху хистамин-индуцирани обрив и зачервяване, лечението с левоцетиризин води до значително намаляване на участъците с обрив и зачервяване, които са най-силни през първите 12 часа и продължават 24 часа, ($p<0,001$) при сравнение с плацебо и деслоратидин.

Наблюдавано е начало на действието на левоцетиризин 5 mg върху контролирани полен-индуцирани симптоми 1 час след приема при плацебо-контролирани изследвания в модел на камера за изследване на алергени.

In vitro изследвания (камери на Boyden и послойни клетъчни техники) показват, че левоцетиризин потиска еотаксин-индуцираната еозинофилна трансендотелиална миграция както в дермални така и в белодробни клетки. Фармакодинамично експериментално изследване *in vivo* (камерна техника) показва три главни потискащи ефекта на левоцетиризин 5 mg през първите 6 часа на полен-индуцирана реакция, при сравнение с плацебо при 14 възрастни пациенти; потискане на освобождаването на VCAM-1, модулиране на васкуларния пермеабилитет и намаляване на еозинофилите.

Ефикасността и безопасността на левоцетиризин е показана в няколко двойно-слепи, плацебо-контролирани клинични изследвания проведени с възрастни пациенти, страдащи от сезонен алергичен ринит, целогодишен алергичен ринит или персистиращ алергичен ринит. Показано е, че левоцетиризин значително подобрява симптомите на алергичен ринит, включително назалната обструкция при някои от изследванията.

Клинично проучване, продължило 6 месеца, при 551 възрастни пациенти (включително 276 пациенти, лекувани с левоцетиризин), страдащи от персистиращ алергичен ринит (наличие на симптоми 4 дни в седмицата за поне 4 последователни седмици) и сенсibiliзирани към домашен прах и тревен полен показва, че левоцетиризин 5 mg е клинично и статистически значимо по-мощен спрямо плацебо при облекчаване на цялата група симптоми на алергичен ринит през цялото време на изследването, без тахифилаксия. През целия период на проучването левоцетиризин значително подобрява качеството на живот на пациентите.

Безопасността и ефикасността на левоцетиризин в педиатрията е изследвана в две плацебо-контролирани клинични проучвания, включващи пациенти на възраст от 6 до 12 години и страдащи съответно от сезонен и целогодишен алергичен ринит. И при двете проучвания левоцетиризин значително подобрява симптомите и повишава свързаното със здравето качество на живот.

В плацебо-контролирано клинично изследване на 166 пациенти, страдащи от хронична идиопатична уртикария, 85 пациенти са лекувани с плацебо и 81 пациенти са лекувани с левоцетиризин 5 mg веднъж дневно за повече от 6 седмици. В резултат от лечението с левоцетиризин, при сравнение с плацебо, е наблюдавано значимо намаляване на тежестта на пруритус след първата седмица и след целия период на лечението. Левоцетиризин, при сравнение с плацебо, също така води до по-нататъчно подобряване на свързаното със здравето качество на живот, оценявано в съответствие с Дерматологичен Индекс за Качество на Живот (Dermatology Life Quality Index).

Връзка между фармакокинетика и фармакодинамика

Ефектът върху хистамин-индуцираните кожни реакции не съответства на плазмените концентрации.

Данните от ЕКГ не показват значимо влияние на левоцетиризин върху QT интервала.

5.2. Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на левоцетиризин е линейна, не зависи от дозата и времето и е с малки различия при отделните индивиди. Фармакокинетичният профил е един и същи, независимо дали е приложен като отделен енантиомер или като цетиризин. Не настъпва хирална инверсия по време на процесите на абсорбция и елиминиране.

Абсорбция

Левоцетиризин се абсорбира бързо и екстензивно след перорално приложение. Максимални плазмени концентрации се достигат 0,9 часа след приема на дозата. Равновесна концентрация се достига след 2 дни. Максималните плазмени концентрации обичайно са 270 ng/ml и 308 ng/ml, съответно след еднократен прием и след многократно дозиране на 5 mg веднъж дневно. Степента на абсорбция не зависи от дозата и не се влияе от храната, но максималните концентрации се понижават и се достигат по-бавно.

Разпределение

Няма данни за тъканното разпределение на левоцетиризин при хора, както и за преминаването му през кръвно-мозъчната бариера. При плъхове и кучета най-високи тъканни нива са установени в черния дроб и бъбреците и най-ниски в ЦНС.

Левоцетиризин се свързва 90% с плазмените протеини. Разпределението на левоцетиризин е ограничено, като обемът на разпределение е 0,4 l/kg.

Биотрансформация

Степента на метаболизиране на левоцетиризин при хора е по-малка от 14% от дозата, ето защо се очакват много малки разлики, резултат от генетичния полиморфизъм или едновременната употреба на ензимни инхибитори. Метаболитните пътища включват ароматно окисление, N- и O-деалкилиране и свързване с таурин. Деалкилирането се медира главно от CYP 3A4, докато

ароматното окисление включва множество и/или неидентифицирани СУР изоформи. Левоцетиризин, в концентрации много над пиковите концентрации, достигнати след перорална доза от 5 mg, не влияе върху активността на СУР изоензимите 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и 3A4. Поради ниската степен на метаболизиране и липсата на инхибиращ потенциал от страна на метаболитите, взаимодействие на левоцетиризин с други субстанции, или обратното, е много малко вероятно.

Елиминиране

Плазменият полуживот при възрастни е $7,9 \pm 1,9$ часа. Средният относителен общ телесен клирънс е $0,63 \text{ ml/min/kg}$. Главният път за отделяне на левоцетиризин и метаболитите е с урината, като достига до 85,4% от приетата доза. Екскрецията с фекалиите е само 12,9% от дозата. Левоцетиризин се отделя както чрез гломерулна филтрация, така и чрез активна тубулна секреция.

Бъбречно увреждане

Относителният телесен клирънс на левоцетиризин съответства на креатининовия клирънс. Ето защо се препоръчва, при пациенти с умерено и тежко бъбречно увреждане, да се адаптират интервалите на дозиране на левоцетиризин, като се вземе предвид креатининовия клирънс. При пациенти с аурия, крайна фаза на бъбречно заболяване, общият телесен клирънс е понижен приблизително с 80% в сравнение със здрави пациенти. Количеството левоцетиризин отделен след стандартна 4-часова хемодиализна процедура е $< 10\%$.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни от конвенционални изследвания на фармакологична безопасност, токсичност след многократно приложение, репродуктивна токсичност, генотоксичност и канцерогенност не са показали специфично вредно въздействие върху хора. Предклиничните резултати са наблюдавани само при експозиции, считани за достатъчно по-високи от максималната експозиция при хора, и показват слаба релевантност към клиничната употреба.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Микрокристална целулоза

Лактоза монохидрат

Колоидален силициев диоксид, безводен

Магнезиев стеарат

Обвивка

Опадрай Y-1-7000 състоящ се от:

Хипромелоза 6 (E464)

Титанов диоксид (E 171)

Макрогол

6.2. Несъвместимости

Неприложимо

6.3. Срок на годност

30 месеца

6.4. Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.

6.5. Данни за опаковката

Блистери: AL/AL блистери или PVC/PVdC - алуминиеви блистери.

Съдържание на 1 опаковка

7, 10, 14, 28, 30, 50 и 90 филмирани таблетки

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o

Hvězdova 1716/2b

140 78 Praha 4

Чешка Република

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА