

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### XYZAL®

#### 1. ТЪРГОВСКО ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

XYZAL® / КСИЗАЛ® 5 mg/ml перорални капки, разтвор

#### 2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1ml ml перорални капки, разтвор (=20 капки) съдържа 5 mg levocetirizine dihydrochloride.

За помощните съставки, виж т. 6.1.

#### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Перорални капки, разтвор: прозрачна и безцветна течност

#### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

##### 4.1 Показания

Levocetirizine е показан за лечение на симптомите, свързани с алергични ринити (включително персистиращ алергичен ринит), и хронична идиопатична уртикария.

##### 4.2 Дозировка и начин на употреба

Пероралните капки трябва да се приемат през устата, с помощта на лъжица или разредени с вода.


Ако се разреждат трябва да се има в предвид, особено при деца, че обема вода към който капките са добавени, трябва да се адаптира в зависимост от количеството вода, което пациента може да преглътне. Разредените капки трябва да се приемат веднага.

При изброяването на капките, флаконът трябва да се държи вертикално.

В случай на не отделяне на капки, и необходимото количество не е достигнато, необходимо е флаконът да се изправи и отново да се обърне надолу и да се продължи отброяването на капките.

Капките могат да се приемат с или без храна

Възрастни и деца над 12 години:

  
10. VII / 2006



Препоръчаната дневна доза е 5 mg (20 капки).

Пациенти в напреднала възраст:

При пациенти с умерено до тежко бъбречно увреждане се препоръчва промяна на дозата (виж Пациенти с бъбречно увреждане, по-долу).

Деца на възраст от 6 до 12 години

Препоръчаната дневна доза е 5 mg (20 капки).

Деца на възраст от 2 до 6 години

Препоръчаната дневна доза е 2.5 mg, разделена на два приема от 1.25 mg (5 капки два пъти дневно).

Пациенти с бъбречно увреждане:

Дозировката трябва да се индивидуализира в зависимост от бъбречната функция. Използвайте приложената по-долу таблица за корекция на дозата. За прилагане на тази таблица е необходимо да се определи креатининовия клирънс на пациента, изразен в ml/min (CLcr). CLcr в ml/min може да се определи от серумния креатинин (mg/dl) с помощта на следната формула:

$$CLcr = \frac{[140 - \text{възрастта (години)}] \times \text{теглото (кг)}}{72 \times \text{серумен креатинин (mg/dl)}} \quad (\times 0.85 \text{ при жените})$$

Промяна на дозата при пациенти с нарушена бъбречна функция:

Група	Креатининов клирънс (ml/min)	Доза 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
Пациенти в краен стадийна диализа	< 10	противопоказно

При деца с бъбречно увреждане, дозата трябва да се адаптира индивидуално в зависимост от бъбречния клирънс и телесното им тегло.

Пациенти с чернодробно увреждане:

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



#### Продължителност на лечението:

Продължителността на приложението зависи от характера на болестта, изразеността, силата и продължителността на симптомите. При сенна хрема продължителността на лечението е обикновено 3-6 седмици, а при краткотрайна поленова алергия – обикновено може да е достатъчно около 1 седмица лечение. Съществува клиничен опит с приложението на 5 mg levocetirizine (филмирани таблетки) в продължение на 6 месеца. При пациенти с хронична уртикария или хроничен алергичен ринит, е на лице клиничен опит с рацемата при приложение до 1 година, и до 18 месеца при пациенти с пруритус, свързан с atopичен дерматит.

#### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към levocetirizine, към някоя от съставките на продукта, към метилпарахидроксибензоат, към пропилпарахидроксибензоат или към производните на пиперазин.

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

#### **4.4 Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба**

Препоръчва се повишено внимание при едновременната употреба на алкохол (виж т. 4.5).

Метилпарахидроксибензоат и пропилпарахидроксибензоат могат да предизвикат алергични реакции (от забавен тип).

Не се препоръчва приложението на Xuzal при деца под 2 годишна възраст, поради липса на данни при тази група пациенти.

#### **4.5 Лекарствени и други взаимодействия**

Не са провеждани проучвания относно взаимодействията на levocetirizine (включително с индукторите на CYP3A4); съответните проучванията с цетиризин не са показали клинично значими нежелани взаимодействия (псевдоефедрин, циметидин, кетоназол, еритромицин, азитромицин, глипизид и диазепам). В проучване с многократни дози теофилин (доза от 400 mg на ден) и цетиризин е било наблюдавано слабо намаление (16%) на неговия клирънс, като диспозицията на теофилин не се променя от едновременното приложение с 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 окаже въздействие върху централната нервна система, въпреки че проучванията с цетиризин не са показали усилване ефекта на алкохола.

#### 4.6 Бременност и кърмене

Няма данни относно приложението на левоцетиризин при бременни жени. Проучванията при животни не са показали пряк или косвен увреждащ ефект върху бременността, ембрионалното/фетално развитие, раждането и постнаталното развитие. Необходимо е повишено внимание при предписването на това лекарство на бременни жени или кърмачки.

#### 4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

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

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

При проучвания с лечение на мъже и жени на възраст от 12 до 71 години, 15.1% от пациентите на 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.

При проучвания с левоцетиризин, 1.0% (9/935) от пациентите, приемащи левоцетиризин (5 mg) са отпаднали от проучванията, поради появата на нежелани лекарствени реакции, в сравнение с 1.8% (14/771) от пациентите от групата на плацебо.

Клиничните проучвания с левоцетиризин включват лечението на 935 пациенти, приемащи това лекарство в препоръчаната дневна доза от 5 mg.

От така събраните данни са били докладвани следните по честота нежелани лекарствени реакции с честота от 1% или повече (чести:>1/100, <1/10) при прилагането на 5 mg левоцетиризин или плацебо:

Предпочитана терминология (WHOART)	Placebo (n=771)	Levocetirizine 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%)



Допълнителни наблюдения показват рядка честота на нежелани лекарствени реакции като астения и коремни болки (нечести >1/1000, <1/100).

Нежелани реакции на седиране като сомнолентност, умора и астения са наблюдавани по-често при групата на левоцетиризин (8.1%), в сравнение с плацебо (3.1%).

Метилпарахидроксибензоат и пропилпарахидроксибензоат могат да предизвикат алергични реакции (от забавен тип).

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

- Имулна система: свръхчувствителност, включително анафилаксия
- Дихателна система и гръден кош: диспнея
- Гастро-интестинална система: гадене
- Кожа и кожни придатъци: ангионевротичен оток, пруритус, еритематоза, уртикария
- Общи прояви: увеличение на телото

#### 4.9.Предозиране

##### а) Симптоми

Симптомите на предозиране включват сънливост при възрастните и тревожност и неспокойство, последвани от сънливост при децата.

##### б) Лечение на предозирането

Няма специфичен антидот на левоцетиризин.

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

### 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

#### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антихистамин за системно приложение, пиперазиново производно. ATC code R06A E09.

Levocetirizine, (R)-енантиомера на cetirizine, е мощен и селективен антагонист на периферните H1- рецептори.

Фармакокинетични проучвания показват, че levocetirizine има висок афинитет към човешките H1-рецептори ( $K_i=3.2 \text{ nmol/l}$ ). Levocetirizine има пъти по-висок



афинитет, в сравнение с този на cetirizine ( $K_i=6.3 \text{ nmol/l}$ ). Дисоциацията на levocetirizine от H1-рецепторите става при елиминационен полуживот  $115 \pm 38 \text{ min}$ .

Фармакодинамични проучвания при здрави доброволци показват, че половин количество (5 mg) левоцетиризин има сравнима активност с тази на цетиризин (10 mg), по отношение на въздействието както върху носа, така и върху кожата.

*In vitro* проучвания (камера на Boyden и послойна клетъчна техника) показват, че levocetirizine подтиска еотаксин-индуцираната еозинофилна трансендотелиална миграция както в дермални така и в белодробни клетки. Фармакодинамични експериментални проучвания *in vivo* (камерна техника) показват три главни инхибиторни ефекти на levocetirizine 5 mg в първите 6 часа на индуцирана от полени реакция, сравнена с плацебо при 14 възрастни пациенти: подтискане на освобождаване на VCAM-1, модулиране на васкуларния пермеабилитет и намаляване на еозинофилите.

Ефективността и безопасността на levocetirizine е демонстрирана в няколко двойно-слепи и плацебо-контролирани клинични проучвания, проведени при пациенти, страдащи от сезонен алергичен ринит или целогодишен алергичен ринит.

Клинично проучване продължило 6 месеца при 551 пациенти (включващо 276 лекувани с levocetirizine), страдащи от персистиращ алергичен ринит (наличие на симптоми през 4 дни в седмицата, в поне 4 последователни седмици), сенсibiliзирани към домашен прах и тревен полен демонстрира, че levocetirizine 5 mg е клинически и статистически значимо по-могъщ спрямо плацебо при облекчаване на тоталния симптоматен скор на алергичния ринит през целия период на проучването, без тахифилаксия. През целия период на проучването, levocetirizine статистически значимо подобрява качеството на живот на пациентите.

Връзка между фармакокинетиката и фармакодинамиката:

5 mg levocetirizine води до подобно инхибиране на хистамин-индуцираната реакция на папула и еритем, както 10 mg cetirizine. Както при цетиризина, ефекта върху хистамин-индуцираните кожни реакции не съответства на плазмените концентрации.

Данните от ЕКГ не показват значими ефекти на levocetirizine върху QT интервала.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на levocetirizine е линейна, независеща от дозата и времето, с малки различия при отделните индивиди. Фармакокинетичният профил е един и същ, независимо от това дали се прилага като единичен енантиомер или като цетиризин. Не настъпва хирална инверсия по време на процесите на резорбция и елиминиране.



#### Абсорбция:

След перорално приложение levocetirizine, се разпределя бързо и екстензивно. Пикови плазмени концентрации се достигат 0,9 часа след приемане на дозата, като 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 levocetirizine през кръвно-мозъчната бариера. При плъхове и кучета, най-високи нива са намерени в черния дроб и бъбреците, а най-ниски в ЦНС.

Levocetirizine се свързва с плазмените протеини 90%. Разпределението на levocetirizine е ограничено, като обема на разпределение е 0.4 l/kg.

#### Биотрансформация (метаболизъм):

Степента на метаболизъм на левоцетиризин при човека е по-малко от 14% от приетата доза, ето защо се очакват съвсем малки промени (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 медуира главно от CYP3A4, докато ароматната оксидация включва множество и/или неопределени CYP изоформи. Левоцетиризин не оказва ефект върху активността на CYP изоензимите 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и 3A4 при концентрации, доста над пиковите концентрации, достигнати след пероралното приложение на доза от 5 mg.

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

#### Елиминиране:

Елиминационния полуживот при възрастни е  $7.9 \pm 1.9$  часа. Средният общ аперентен телесен клирънс е 0.63 ml/min/kg. Главният път на отделяне на левоцетиризин и метаболитите е с урината, което отговаря на 85.4% от приетата доза. Отделянето с изпражненията е само 12.9% от приетата доза.

Левоцетиризин се отделя както чрез гломерулна филтрация, така и чрез активна тубулна секреция.

#### Бъбречно увреждане:

Телесния клирънс на левоцетиризина съответства на креатининовия клирънс. Ето защо, при пациенти с умерено до тежко бъбречно увреждане се препоръчва промяна на дозата (интервала между приемите), отговаряща на креатининовия клирънс. При пациенти с анурия или такива с крайно бъбречно увреждане общия аперентен телесен клирънс се понижава с около 80%, в сравнение с нормалните



индивиди. Количеството на левоцетиризина, отделян по време на стандартна 4-часова хемодиализна процедура е < 10%.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Предклиничните данни от обичайните проучвания върху безопасността, токсичността при многократно приложение, генотоксичността, канцерогенния потенциал и репродуктивната токсичност, не са показали някакво специално вредно въздействие при човека.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества:**

Sodium acetate  
Acetic acid  
Propylene glycol  
Glycerol 85%  
Methyl parahydroxybenzoate  
Propyl parahydroxybenzoate  
Saccharin sodium  
Purified water

### **6.2 Физико-химични несъвместимости**

Не са известни.

### **6.3 Срок на годност**

Преди първото отваряне 2 години.  
След първото отваряне 3 месеца

### **6.4 Специални условия за съхранение**

Да се съхранява в оригиналната опаковка.  
Да се пази от светлина.

### **6.5 Данни за опаковката**

Тъмен стъклен флакон (тип III съгл. Ph. Eur.) с капкомер от бял полиетилен с ниска плътност и бяла полипропиленова със защита от деца капачка , с вместимост 20 ml.

### **6.6 Препоръки при употреба**

Няма специални препоръки при употреба.





## **7. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

UCB Farchim S.A.  
Z.I. de Planchy 10,  
Chemin de Croix Blanche,  
CH-1630 Bulle, Switzerland

### **7.1 Производител:**

UCB Pharma S.p.a.  
Via Praglia 15 – I -10044  
Pianezza (Torino) – Italy  
Tel 00 39 06 59943424 Fax 00 39 06 59943684

## **8. РЕГИСТРАЦИОНЕН № В РЕГИСТЪРА ПО ЧЛ.28 ОТ ЗЛАХМ**

## **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

6 Октомври 2004 - в Германия

## **10. ДАТА НА (ЧАСТИЧНА) АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА.**

04 октомври 2005

