

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**XYZAL®****1. ТЪРГОВСКО ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

XYZAL® / КСИЗАЛ® 5 mg филм-таблетки

2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филм-таблетка съдържа 5 mg levocetirizine dihydrochloride.
За помощните съставки, виж т. 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филм-таблетки - бели до безцветни, овални с лого Y от едната страна.

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

Филм-таблетките трябва да се приемат през устата, като се поглъщат цели с помощта на течност и могат да се приемат с или без храна (независимо от режима на хранене). Препоръчва се еднократен прием на дневната доза.

Възрастни и деца над 12 години:

Препоръчаната дневна доза е 5 mg (1 филм-таблетка).

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 (1 филм-таблетка).

При деца по-малки от 6 години все още не е възможно адаптиране (промяна) на дозата с тези таблетки.

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	1 табл. веднъж дневно
Лека	50-79	1 табл. веднъж дневно
Умерена	30-49	1 табл. веднъж на всеки 2 дни
Тежка	< 30	1 табл. веднъж на всеки 3 дни
Пациенти в краен стадий-на диализа	< 10	противопоказно

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 типа, продължителността и хода на лечението (повлияването) на оплакванията. При сенна хрема 3-6 седмици, а при краткотрайна поленова алергия – обикновено е достатъчно около 1 седмица лечение. Съществува клиничен опит с приложението на 5 mg levocetirizine, под формата на филм-таблетки за 6 месечен период на лечение. При пациенти с хронична уртикария или хроничен алергичен ринит, съществува 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 някоя от съставките на продукта 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

Не се препоръчва приложението на Хузал при деца под 6 годишна възраст, тъй като предлаганите в настоящия момент филм-таблетки не позволяват промяна (адаптиране) на дозата.

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

Пациентите с редки вродени заболявания, като галактозна непоносимост, лактазна недостатъчност или глюкозо-галактозна малабсорбция, не трябва да приемат това лекарство.

4.5. Лекарствени и други взаимодействия

Не са провеждани проучвания относно взаимодействията на levocetirizine (включително с индукторите на CYP3A4); съответните проучвания 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, пациентите, възнамеряващи да шофират, да извършват потенциално опасни дейности или работещи с машини, не трябва да превишават



препоръчаната доза и да имат предвид приема на лекарството при извършване на тези действия.

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

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

- Нарушения на имунната система: хиперсензитивност, включително анафилаксия
- Дихателни, гръдни и медиастинални нарушения: диспнея
- Гастро-интестинални нарушения: гадене
- Нарушения на кожата и кожните придатъци: ангионевротичен оток, пруритус, еритематоза, уртикария



- Новооткрити: увеличение на теллото

4.9.Предозиране

а) Симптоми

Симптомите на предозиране може да включват сънливост при възрастни и тревожност и неспокойство, последвани от сънливост при деца.

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 nmol/l). Levocetirizine има 2 пъти по-висок афинитет, в сравнение с този на cetirizine (K_i=6.3 nmol/l). Дисоциацията на levocetirizine от H₁-рецепторите става при елиминационен полуживот 115 ± 38 min. Фармакодинамични проучвания при здрави доброволци показват, че половин доза левоцетиризин има сравнима активност с тази на цетиризин, 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 4 дни в седмицата за не по-малко от 4 последователни седмици), сенсibiliзирани към домашен прах и тревен полен демонстрира, че levocetirizine 5 mg е клинически и статистически значимо по-моцнен 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 приема под формата на 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 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 медира 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 приложението на доза от 5 mg.

Поради ниската степен на метаболизиране и липсата на инхибиращ потенциал от страна на метаболитите, са малко вероятни взаимодействия между левоцетиризин и други субстанции и обратно.

Елиминиране:

Елиминационния полуживот при възрастни е 7.9 ± 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:

Телесният 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:

Сърцевина:

Microcrystalline cellulose
Lactose monohydrate
Colloidal anhydrous silica
Magnesium stearate



Покритие:

Opadry Y –1 –7000, състоящ се от:

Hypromellose (E464)

Titanium dioxide (E 171)

Macrogol 400

6.2. Физико-химични несъвместимости

Не са известни.

6.3. Срок на годност

3 години.

6.4. Специални условия за съхранение

Не се изискват специални условия на съхранение.

6.5 Данни за опаковката

Aluminium-OPA/aluminium/PVC блистер

Опаковки от 7, 10, 14, 20, 30.

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 Farchim S.A.

Z.I. de Planchy 10, Chemin de Croix Blanche, CH-1630 Bulle, Switzerland

UCB Pharma s.a. - Via Praglia 15 – I -10044 Pianezza (TO) – Italy

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

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

3 януари 2001 - в Германия

10. ДАТА НА (ЧАСТИЧНА) АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА.

3 март 2005

