

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ревистим 5 mg филмирани таблетки
Revistim 5 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

Помощно вещество с известно действие: лактоза монохидрат

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Бяла до почти бяла филмирана таблетка с овална форма; от едната страна на таблетката е отпечатан 'LC5'. Другата страна на таблетката е гладка.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Левоцетиризин е показан за симптоматично лечение на целогодишен алергичен ринит, сезонен алергичен ринит и хронична идиопатична уртикария.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Възрастни и юноши

Препоръчителната дневна доза е 5 mg веднъж дневно.

Педиатрична популация

Левоцетиризин не се препоръчва за употреба при деца под 6-годишна възраст, поради недостатъчно данни за безопасността и ефикасността.

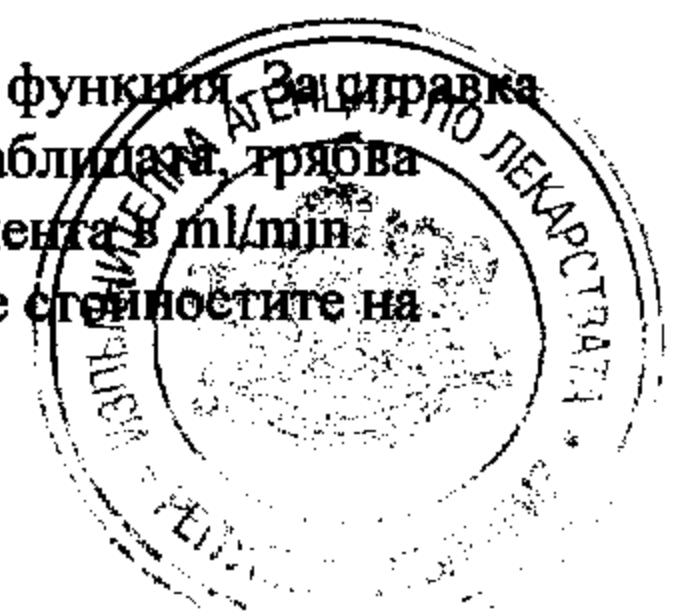
Пациенти в старческа възраст

До момента няма данни, които да изискват понижаване на дозата при пациенти в старческа възраст, ако са със запазена бъбречна функция.

Пациенти с бъбречно увреждане

Интервалът между отделните дози трябва да бъде съобразен с бъбречната функция. За справка вижте таблицата и адаптирайте дозата както е указано. За да използвате таблицата, трябва предварително да бъде определен креатининовият клирънс (CL_{cr}) на пациента в ml/min. Креатининовият клирънс (ml/min) може да бъде изчислен след определяне стойностите на серумния креатинин (mg/dl), като се използва следната формула:

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20120266
Разрешение №	BG/MA/MB-40829
Одобрение №	24-03-2018



$\frac{[140 - \text{възрастта (години)}] \times \text{тегло (кг)}}{72} \times \text{серумен креатинин (mg/dl)}$ (x 0,85 за жени)

Адаптиране на дозата за пациенти с нарушена бъбречна функция:

Група	Креатининов клирънс (ml/min)	Дозировка и честота на прилагане
Нормална	≥ 80	1 таблетка дневно
Леко нарушена	50 – 79	1 таблетка веднъж дневно
Умерено	30 – 49	1 таблетка на всеки 2 дни
Тежко увредена	< 30	1 таблетка на всеки 3 дни
Терминална бъбречна недостатъчност Пациенти на диализа	< 10	Противопоказан

Пациенти с чернодробно увреждане

При пациенти с чернодробно увреждане не се налага адаптиране на дозата. При пациенти с чернодробно и бъбречно увреждане се препоръчва адаптиране на дозата (вж. Пациенти с бъбречно увреждане по-горе).

Начин на приложение

Перорално приложение.

Таблетката трябва да се поглъща цяла, с течност; може да се приема със или без храна.

Продължителност на лечението

Продължителността на лечението зависи от типа, продължителността и хода на оплакванията. При сезонен алергичен ринит и в случай на краткотрайна поленова експозиция, продължаваща не повече от една седмица, обикновено е достатъчна употребата в продължение на 3-6 седмици. Понастоящем за филмирани таблетки 5 mg левоцетиризин е наличен клиничен опит за 6-месечен период.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество, други пиперазинови производни или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Пациенти с тежка бъбречна недостатъчност и креатининов клирънс не повече от 10 ml/min.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Да не се превишава дневната доза.

Употребата на левоцетиризинов дихидрохлорид не се препоръчва при деца на възраст под 6 години, тъй като филмираните таблетки не позволяват адаптиране на дозата.

При употреба на алкохол се препоръчват предпазни мерки (вж. точка 4.5).

Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, Lapp-лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция, не трябва да приемат този лекарствен продукт.



4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействия с левоцетиризин (включително проучвания с индуктори на CYP3A4); проучванията с рацемичното съединение цетиризин са показали, че няма клинично значими нежелани реакции (с псевдофедрин, циметидин, кетоконазол, еритромицин, азитромицин, глипизид и диазепам). В проучване с многократни дози с теофилин (400 mg веднъж дневно) е било наблюдавано леко понижаване на клирънса на цетиризин (16 %); същевременно елиминирането на теофилин не е било променено от едновременното приложение на цетиризин.

Степента на абсорбция не е била повлияна от храна, макар че скоростта на абсорбция намалява.

При чувствителни пациенти, едновременното приложение на цетиризин или левоцетиризин с алкохол или други продукти, имащи депресивен ефект върху ЦНС, може да доведе до ефекти от страна на централната нервна система, въпреки че рацематът цетиризин не потенцира ефектите на алкохола.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Данните от ограничен брой бременности с експозиция, не са показали нежелани ефекти на цетиризин върху бременността или здравословното състояние на фетуса/новороденото дете. Досега не са налични други епидемиологични данни. За левоцетиризин няма налични клинични данни за експозиция по време на бременност. Проучванията при животни не показват директни или индиректни вредни ефекти върху бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие (вж. точка 5.3). При предписването му на бременни жени е необходимо повишено внимание.

Кърмене

Очаква се левоцетиризин да се екскретира в кърмата. Поради това употребата на левоцетиризин по време на кърмене не се препоръчва и трябва да се обсъжда само, ако очакванията ефект за майката значително надхвърля риска за кърмачето.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Левоцетиризин не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. Независимо от това, при някои пациенти могат да се появят сънливост, отпадналост и астения по време на лечение с левоцетиризин. Затова пациентите, които ще шофират, ще извършват потенциално опасни дейности или ще работят с машини, трябва да имат предвид как се чувстват след приема на този лекарствен продукт.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

За класифициране честотата на нежеланите реакции е използвана следната конвенция:

Много чести ($\geq 1/10$)

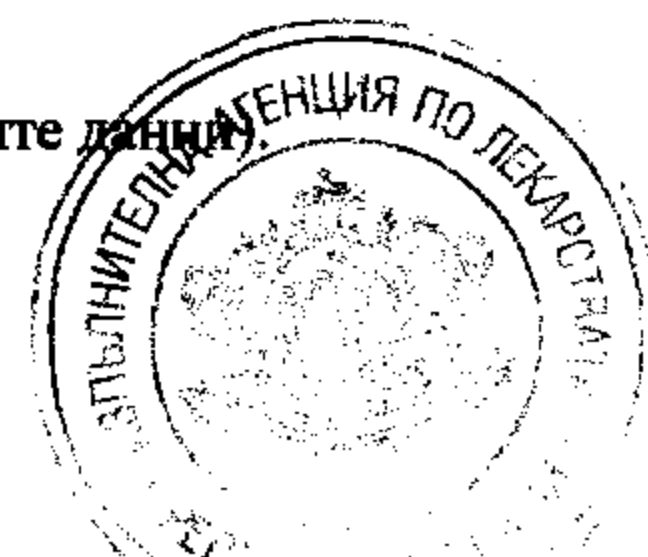
Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)

Нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$)

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

Много редки ($< 1/10\ 000$),

С неизвестна честота (честотата не може да бъде определена от наличните данни).



	Чести (≥1/100 до <1/10)	Нечести (≥1/1 000 до <1/100)	Много редки (<1/10 000)
Изследвания			Повишаване на телесното тегло, патологични чернодробни функционални тестове
Сърдечни нарушения			Палпитации
Нарушения на нервната система	Сомнолентност, главоболие		
Нарушения на очите			Зрителни нарушения
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения			Диспнея
Стомашно-чревни нарушения	Сухота в устата	Болка в корема	Гадене
Нарушения на кожата и подкожната тъкан			Ангионевротичен оток, пруритус, обрив, уртикария
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Отпадналост	Астения	
Нарушения на имунната система			Реакции на свръхчувствителност, включително анафилаксия
Хепатобилиарни нарушения			Хепатит

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез: Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, тел.: +359 2 8903417, уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

а) Симптоми:

Симптомите на предозиране може да включват сънливост при възрастни и начална степен на възбуда или безпокойство, както от сънливост при деца.

б) Лечение на предозирането:

Няма известен антидот на левоцетиризин.

При предозиране се препоръчва симптоматична и поддържаща терапия. При кратък интервал след предозирането, трябва да се обмисли стомашна промивка. Левоцетиризин не се отстранява ефективно с хемодиализа.



5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антихистамини за системно приложение, пиперазинови производни, АТС код: R06A E09

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

Проучванията за свързването на левоцетиризин са показали, че той притежава висок афинитет към човешките H1-рецептори ($K_i = 3,2 \text{ pM}$). Афинитетът на левоцетиризин е два пъти по-висок от този на цетиризин ($K_i = 6,3 \text{ pM}$). Левоцетиризин се отделя от H1-рецепторите с полуживот от $115 \pm 38 \text{ min}$.

Фармакодинамичните проучвания при здрави доброволци са показали, че половин доза от левоцетиризин има сходна активност с тази на цетиризин, както по отношение на кожата, така и за носа.

Проучванията *in vitro* (с камера на Boyden и техники с един слой клетки) са показали, че левоцетиризин инхибира еотаксит-индуцираната трансендотелна миграция на еозинофилите в дермалните и белодробните клетки. Едно фармакодинамично проучване *in vivo* през първите шест часа на провокирана от полени реакция в сравнение с плацебо при 14 възрастни пациенти, е показало три основни инхибиторни ефекта на левоцетиризин 5 mg: инхибиране на освобождаването на VCAM-1, модулиране на съдовия пермеабилитет и намаляване на струпването на еозинофили.

Ефикасността и безопасността на левоцетиризин са установени в няколко двойно слепи, плацебо контролирани клинични проучвания, проведени при пациенти със сезонен или целогодишен алергичен ринит. Клиничният опит с 5 mg левоцетиризин под формата на филмирани таблетки е наличен само за шестмесечен период.

Връзка между фармакодинамика и фармакокинетика:

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

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

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на левоцетиризин е линейна, независеща от дозата и времето, с малки разлики 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, левоцетиризин се разпределя бързо и екстензивно. Пикови плазмени концентрации се достигат 0,9 часа след приемане на дозата, като концентрацията в стационарно състояние се наблюдава след 2 дни. Пиковите плазмени концентрации след приемане на еднократна 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 не се влияе от храната, но след хранене пиковите концентрации са по-ниски и се достигат за по-продължителен период от време.

Разпределение

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

При хора левоцетиризин се свързва в 90% с плазмените протеини. Разпределението на левоцетиризин е ограничено, а обемът на разпределение е 0,4 l/kg.

Биотрансформация

Степента на метаболизъм на левоцетиризин при човека е по-малко от 14% от приетата доза, поради което се очакват съвсем малки промени (различия) в резултат на генетичен 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 перорално приложение на доза от 5 mg.

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

Елиминиране

Елиминационният полуживот при възрастни е $7,9 \pm 1,9$ часа. При малки деца полуживотът е по-кратък.

Средният общ телесен клирънс е 0,63 ml/min/kg. Главният път за елиминиране на левоцетиризин и метаболитите му е с урината, което отговаря на 85,4% от приетата доза.

Елиминирането с изпражненията е само 12,9% от приетата доза.

Левоцетиризин се отделя с гломерулна филтрация и посредством активна тубулна секреция.

Бъбречно увреждане

Общият телесен клирънс на левоцетиризин съответства на креатининовия клирънс. Ето защо при пациенти с умерено до тежко бъбречно увреждане се препоръчва промяна на дозата (интервалът между отделните приеми), отговаряща на креатининовия клирънс. При пациенти с анурия или такива с терминално бъбречно заболяване, общия телесен клирънс е редуциран с около 80% в сравнение с нормалните индивиди. Количеството на левоцетиризин, отделян по време на стандартна 4-часова хемодиализа е < 10%.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни от проучванията за безопасност, токсичност при многократно приложение, генотоксичност, канцерогенен потенциал и репродуктивна токсичност не са показали някакво специално вредно въздействие при човек.

Предклиничните резултати получени при експозиция, за която се счита, че е по-висока от максималната доза при хора, имат малко значение за клиничното приложение.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Микрокристална целулоза

Лактоза монохидрат

Колоиден, безводен силициев диоксид



Магнезиев стеарат

Филмово покритие

Опадрай Y-1-7000 състоящ се от:

Хипромелоза 2910 5сР (Е464)

Титанов диоксид (Е171)

Макрогол 400

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Алуминий – ОРА/алуминий/PVC блистери.

Опаковки от 7, 10, 14, 15, 20, 21, 28 и 30 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Teva B.V.

Swensweg 5, 2031 GA Haarlem

Нидерландия

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег. № 20120266

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

Дата на първо разрешаване: 28.05.2012 г.

Дата на последно подновяване: 14.06.2017 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА



Revistim-SmPC-20180110