

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Безалерия 5 mg филмирани таблетки  
Bezaleria 5 mg film-coated tablets

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 5 mg левоцетиризинов дихидрохлорид (levocetirizine dihydrochloride), което съответства на 4,2 mg левоцетиризин.

Помощни вещества: всяка филмирана таблетка съдържа 64,0 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

Филмираните таблетки са бели до почти бели, овални, двойно-изпъкнали таблетки, с надпис „L9CZ” от едната страна и „5” от другата 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

Филмираната таблетка трябва да се приема перорално, да се поглъща цяла с помощта на течност и може да се приема с или без храна. Препоръчва се дневната доза да се приема в еднократен прием.

#### Възрастни и подрастващи над 12 години

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

#### Лица в напреднала възраст

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

#### Деца на възраст от 6 до 12 години

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

#### Деца на възраст от 2 до 6 години

За деца на възраст от 2 до 6 години не е възможно точно адаптиране на дозата от филмираната таблетка.

Препоръчва се приложение на педиатрична форма с левоцетиризин.

<b>ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА</b>
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към Рег. № ..... <i>2012/0102</i> .....
Разрешение № <i>11-23186</i> / <i>21-08-2013</i> .....
Одобрение № ..... / .....



### Пациенти с бъбречно увреждане

Дозовите интервали трябва да се индивидуализира в зависимост от бъбречната функция. Използвайте приложената по-долу таблица за адаптирането на дозата. За да се използва 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:

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

Адаптиране на дозата при пациенти с нарушена бъбречна функция:

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

При педиатрични пациенти, страдащи от бъбречно увреждане, дозата трябва да бъде коригирана индивидуално, като се вземе предвид бъбречния клирънс на пациента и телесното му тегло. Няма конкретни данни за деца с бъбречно увреждане.

### 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 употреба

Интермитентният 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 бъде спряно веднага след изчезването на симптомите и може да се поднови когато симптомите се появят отново. При персистиращ алергичен ринит (симптоми >4 дни/седмица и 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 във формата на филмирани таблетки за период от 6-месечно лечение. Съществува клиничен опит до една година с приложение на рацемата при хронична уртикария и хроничен алергичен ринит.

### **4.3 Противопоказания**

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

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

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

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

Употребата на левоцетиризин таблетки не се препоръчва при деца на възраст под 6 години, тъй като тази лекарствена форма не позволява подходящо титриране на дозата. Препоръчва се да се използва педиатричната лекарствена форма на левоцетиризин.



Приложението на левоцетиризин при бебета и малки деца на възраст под 2 години не се препоръчва.

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

#### 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 значими нежелани взаимодействия (с псевдоефедрин, 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.

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 рацемат не са показали повишаване на ефекта на алкохола.

#### 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 национална система за съобщаване към Изпълнителната агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, тел.: +35928903417, уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg).

#### 4.6 Фертилитет, 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. Предписването на бременни или кърмещи жени трябва да бъде с повишено внимание.

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

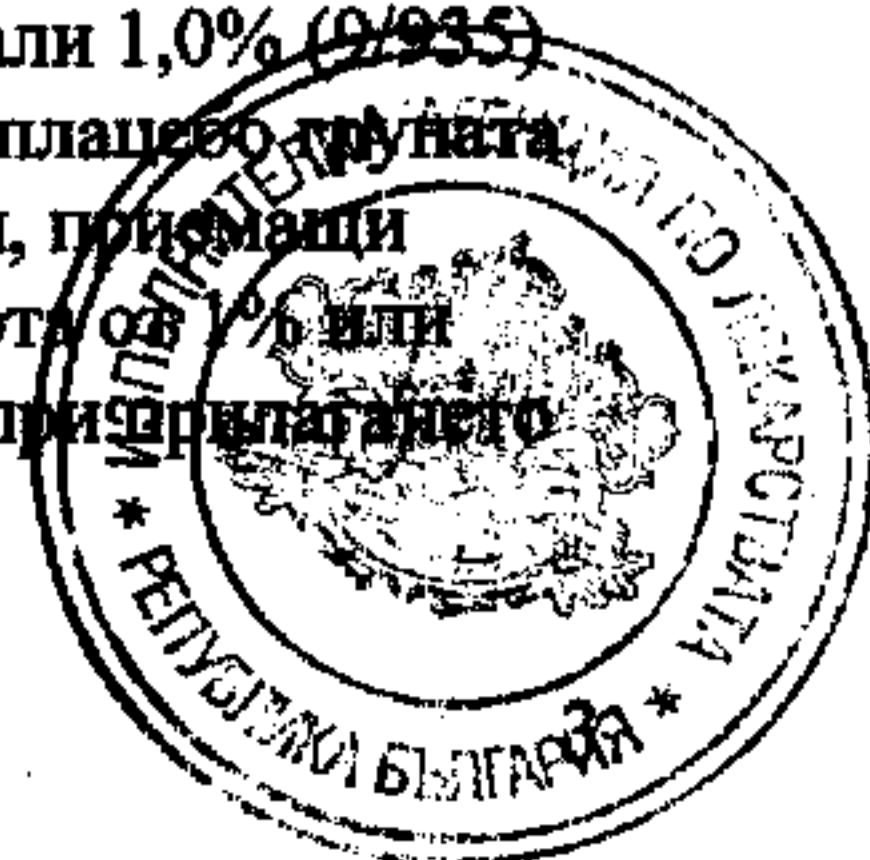
Сравнителни клинични проучвания показват, че левоцетиризин, в препоръчаната доза, не нарушава вниманието, реакцията и способността за шофиране.

Въпреки това, някои пациенти могат да почувстват сънливост, умора и астения по време на терапия с левоцетиризин. Следователно, пациентите възнамеряващи да шофират, да извършват потенциално опасни дейности или да работят с машини, трябва да имат предвид ефекта на лекарствения продукт.

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

При проучвания на лечението при жени и мъже на възраст от 12 до 71 години, 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 и 1,8% (14/771) от пациентите в плацебо групата. Клиничните проучвания с левоцетиризин включват лечението на 935 пациенти, приемащи лекарството в препоръчаната доза от 5 mg дневно. От събраните данни, с честота от 1% или повече (чести: >1/100, <1/10) са били докладвани следните нежелани реакции при прилагането на 5 mg левоцетиризин или плацебо:



Предпочитан 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 нежелани реакции (нечести >1/1 000, <1/100) като астения или болка в корема.

Честотата на седативните нежелани 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 клиничните проучвания гореизброени нежелани реакции, в периода след пускането на пазара са докладвани много редки случаи на следните нежелани реакции.

- Изследвания: повишаване на теллото, отклонения в резултатите при изследвания на чернодробната функция
- Сърдечни нарушения: палпитации
- Нарушения на нервната система: конвулсии
- Нарушения на очите: нарушения на зрението
- Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения: диспнея
- Стомашно-чревни нарушения: гадене
- Нарушения на кожата и подкожната тъкан: ангионевротичен оток, фиксиран лекарствен обрив, пруритус, обрив, уртикария
- Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан: миалгия
- Нарушения на имунната система: свръхчувствителност, включително анафилаксия
- Хепато-билиарни нарушения: хепатит
- Психични нарушения: агресия, възбуда

#### 4.9 Предозиране

##### а) Симптоми

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

##### б) Действия при предозиране

Не е 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 премахва ефективно чрез хемодиализа.

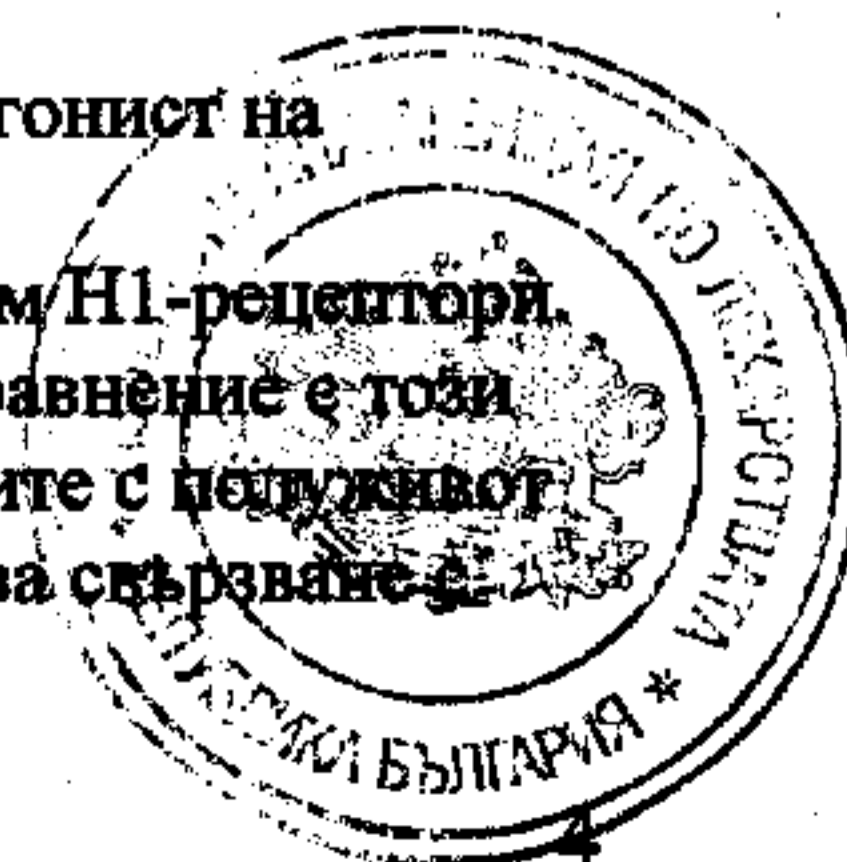
## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

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

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

Проучвания за свързването показват, че левоецетиризин има висок афинитет към H1-рецептори при човека ( $K_i = 3,2 \text{ nmol/l}$ ). Левоецетиризин има 2 пъти по-висок афинитет в сравнение с този на цетиризин ( $K_i = 6,3 \text{ nmol/l}$ ). Левоецетиризин се освобождава от H1-рецепторите с полуживот от  $115 \pm 38 \text{ min}$ . След еднократно приложение, при левоецетиризин се наблюдава свързване с рецепторите 90% след 4 часа и 57% след 24 часа.





Фармакодинамичните проучвания при здрави доброволци показват, че половин доза 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, деслоратидин 5 mg и плацебо върху индуцирана от хистамин папула и еритема, лечението с левоцетиризин значително намалява 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 деслоратидин.

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

In vitro проучвания (камера на Бойден и слойно-клетъчна техника) показват, че левоцетиризин инхибира еотаксин-индуцираната еозинофилна трансендотелна миграция както в дермални, така и в белодробни клетки. 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: потискане на освобождаването на VCAM-1, модулиране на съдовия пермеабилитет и намаляване участието на еозинофилите.

Ефективността и безопасността на левоцетиризин е демонстрирана в няколко двойно-слепи, плацебо-контролирани клинични проучвания, проведени при пациенти, страдащи от сезонен алергичен ринит, целогодишен алергичен ринит, или персистиращ алергичен ринит. В някои проучвания левоцетиризин е показал значително подобряване на симптомите на алергичен ринит, включително и при назална обструкция.

Шестмесечно клинично проучване при 551 възрастни пациенти (включващо 276 пациенти 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 клинично и статистически значимо по-мощен спрямо плацебо при облекчаване на общия резултат на симптомите 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 на левоцетиризин таблетки при педиатрични пациенти е изследвана в две плацебо-контролирани клинични проучвания, включващи пациенти на възраст от 6 до 12 години, страдащи съответно от сезонен и целогодишен алергичен ринит. Левоцетиризин значително е подобрил симптомите и повишил качеството на живот, свързано със здравето и в двете проучвания.

В плацебо-контролирано клинично изпитване, включващо 166 пациенти, 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. Левоцетиризин 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.

Хронична идиопатична уртикария е изучавана като модел за различните състояния на уртикария. Тъй като освобождаването на хистамин е причинен фактор при заболявания свързани с уртикария, очаква се левоцетиризин да е ефективен за симптоматично облекчаване



на други състояния, свързани със заболявания с уртикария, освен при хроничната идиопатична уртикария.

#### Връзка между фармакокинетика и фармакодинамика

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

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

### 5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на левоцетиризин 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 хирално преобразуване.

#### Абсорбция

След перорално приложение левоцетиризин се разпределя бързо и екстензивно. Пикови плазмени концентрации се достигат 0,9 часа след прием на дозата. Равновесни концентрации се установяват след два дни. Пиковите концентрации след приемане на единична доза от 5 mg или 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 понижени и се достигат за по-дълъг период.

#### 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 намерени в черния дроб и бъбреците, а най-ниски в ЦНС.

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

#### Биотрансформация

Степента на метаболизъм на левоцетиризин 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 CYP 3A4, докато ароматната оксидация включва множество и/или неидентифицирани CYP изоформи. Левоцетиризин 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 левоцетиризин и други вещества, или обратното, са малко вероятни.

#### Елиминиране

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

#### Бъбречно увреждане

Явният 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 на левоцетиризин, в съответствие с креатининовия клирънс. При пациенти с анурия и в крайна фаза на бъбречно увреждане, общият телесен клирънс се понижава с около 80%, в сравнение със здравите индивиди. Количеството левоцетиризин, отделящо 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 проучвания за безопасност, токсичност при многократно приложение, генотоксичност, канцерогенност, репродуктивна токсичност.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

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

#### Сърцевина на таблетката

Лактоза монохидрат

Микрокристална целулоза

Магнезиев стеарат (E572)

#### Филмово покритие

Хипромелоза (E464)

Титанов диоксид (E171)

Полиетиленгликол (PEG 400)

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо.

### **6.3 Срок на годност**

3 години.

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

### **6.5 Данни за опаковката**

PVC/PVDC:Al блистери или oPA/Al/PVC:Al блистери.

#### Видове опаковки:

Блистери, съдържащи 7, 10, 14, 15, 20, 21, 28, 30, 40, 50, 56, 60, 70, 90, 100, 112 или 120 таблетки.

Блистери с единични дози, съдържащи: 30 x 1 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

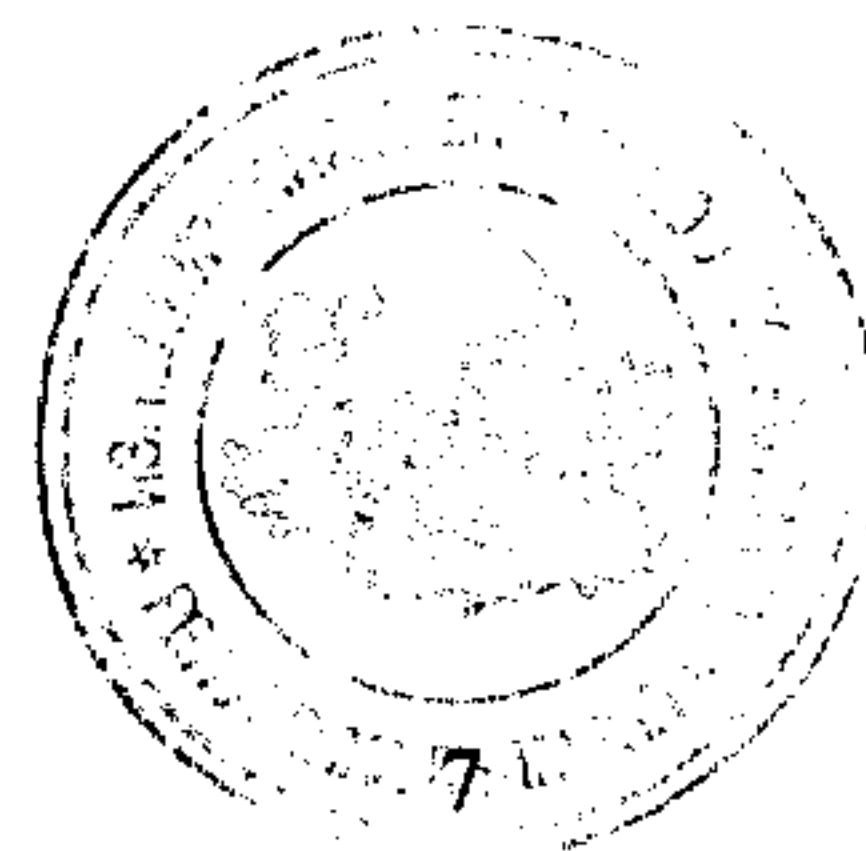
Няма специални изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Sandoz d.d.

Verovškova 57, SI-1000 Ljubljana, Словения

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**



20120102

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

15.02.2012

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

03/2013

