

ОДОБР - : 01 12 2009
ДАТА П - 6568/

БУ-20090586/ 15. 12. 2009

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Zenaro 5mg, film-coated tablets

Зенаро 5 mg, филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 5 mg левоцетиризин дихидрохлорид
Помощни вещества: Лактоза монохидрат 67,5 mg във всяка таблетка

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетки.

Почти бели, продълговати, двойно изпъкнали филмирани таблетки с изпъкнало релефно изображение "е" върху едната страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Симптоматично лечение на алергичен ринит (хроничен алергичен ринит) и хронична идиопатична уртикария.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Филмираните таблетки трябва да се приемат перорално, да се поглъщат цели с течност, като могат да се вземат с или без храна. Препоръчително е приемането на дневната доза в един прием.

Възрастни и подрастващи на възраст 12 и повече години:

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

В напреднала възраст:

Препоръчително е коригиране на дозата при пациенти в напреднала възраст с умерено до тежко увреждане на бъбречната функция (вижте Пациенти с увреждане на бъбречната функция по-долу).

Деца на възраст 6 до 12 години:

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

За деца на възраст 2 до 6 години не е възможно да се коригира дозата при приемане на филмирани таблетки. Препоръчително е да използват педиатрична форма на левоцетиризин.



Деца на възраст под 2 години

Поради липса на данни при тази популация, приложението на продукта на новородени и малки деца на възраст под 2 години не се препоръчва.

Пациенти с увреждане на бъбречната функция:

Интервалите на дозиране трябва да бъдат индивидуализирани според бъбречната функция. Направете справка със следната таблица и коригирайте дозата според показанията. За да използвате тази таблица за дозиране е необходимо да изчислите креатининовия клирънс (CL_{cr}) в ml/min на пациента. CL_{cr} (ml/min) може да бъде определен от серумния креатинин (μmol/l) със следната формула:

$$CL_{cr} = \frac{[140 - \text{age}(\text{years})] \times \text{weight}(\text{kg})}{72 \times \text{serum creatinine}(\text{mg/dl})} \quad (\times 0.85 \text{ for women})$$

Коригиране на дозата при пациенти с увредена бъбречна функция:

Група	Креатининов клирънс (ml/min)	Дозировка и честота на приложение
Норма	≥ 80	5 mg един път дневно
Леко увредена	50 – 79	5 mg един път дневно
Умерено увредена	30 – 49	5 mg на всеки 2 дни
Тежко увредена	< 30	5 mg на всеки 3 дни
Бъбречно заболяване в терминална фаза пациенти на диализа	< 10-	Противопоказано

При деца с бъбречно увреждане, дозата трябва да се коригира, като се има пред вид бъбречния клирънс на пациента и неговото телесно тегло. Няма данни за деца с бъбречно увреждане.

Пациенти с чернодробно увреждане:

Не се налага корекция на дозата при пациенти с увреждане на чернодробната функция. Препоръчително е коригиране на дозата при пациенти с увреждане на чернодробната функция и бъбречната функция (вижте Пациенти с увреждане на бъбречната функция по-горе).

Продължителност на приложението:

Периодичният алергичен ринит (симптоми < 4 дни/седмично или в продължение на по-малко от 4 седмици) трябва да бъде лекуван в съответствие със заболяването и неговото протичане; може да бъде преустановено след като симптомите отзвучат и да бъде започнато отново при повторна поява на симптоми. В случай на хроничен алергичен ринит (симптоми > 4 дни и в продължение на повече от 4 седмици), трябва да се приложи продължителна терапия за периода, през който пациента е изложен на алергени. За момента има клиничен опит с 5 mg левоцетиризин като филмирани таблетки при провеждано лечение за период от 6 месеца. При хронична уртикария и хроничен алергичен ринит, за рацемата има клиничен опит с продължителност до една година.

4.3 Противопоказания

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

Тежко увреждане на бъбречната функция с креатининов клирънс под 10 ml/min



4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

Употребата на филмирани таблетки не се препоръчва при деца на възраст под 6 години, тъй като тази форма не позволява нужното коригиране на дозата. Препоръчително е да се използва педиатрична форма на левоцетиризин.

Приложението на левоцетиризин при новородени и деца на възраст под 2 години не се препоръчва (вижте точка 4.2).

Препоръчително е да се внимава при прием с алкохол (вижте Взаимодействия).

Продуктът съдържа лактоза и поради това пациенти с редки наследствени форми на непоносимост към галактоза, Lарр лактаза дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този медикамент.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани изпитвания за установяване на лекарствени взаимодействията с левоцетиризин (включително и с CYP3A4 индуктори); проучванията с рацематното съединение цетиризин показват, че няма клинично значими нежелани взаимодействия (с псевдоефедрин, симетидин, кетоконазол, еритромицин, азитромицин, глипизид и диазепам). Леко понижение в клирънса на цетиризин (16%) се наблюдава при изпитване с многократен прием на теофилин (400 mg един път дневно); разпределението на теофилин не се променя при съпътстващото приложение на цетиризин. Степента на абсорбция при левоцетиризин не намалява при прием на храна, макар че скоростта на абсорбция се понижава.

При чувствителни пациенти едновременното приложение на цетиризин или левоцетиризин и алкохол или други депресанти на ЦНС може да има ефект върху централната нервна система, макар че е установено, че рацематът цетиризин не усилва ефекта на алкохола.

4.6 Бременност и кърмене

Предписването на бременни и кърмачки трябва да става с повишено внимание.

За левоцетиризин няма клинични данни за въздействие по време на бременност. Проучванията при животни не показват съществуването на директен или индиректен увреждащ ефект върху бременност, ембрионално/фетално развитие, раждане или постнатално развитие (точка 5.3).

Няма известни данни за екскретирането на левоцетиризин в кърмата, но екскреция в малко количество може да се очаква. Клиничният опит с 1^{во} поколение антихистамини използвани при кърмачки показва съществуването на известна раздразнителност и колики в 9,4% от кърмените деца и сънливост при 1,6%. 1^{во} поколение антихистамини във високи дози и при интравенозно приложение понижават базалния серумен пролактин при наскоро родили жени, но не се очаква ниските перорални дози левоцетиризин да повлияят на жени, които вече кърмят.

Поради липсата на данни, използването на левоцетиризин не се препоръчва по време на кърмене, особено за продължително лечение. Трябва да се провежда само при наложително лечение на майката и когато тя няма проблеми с отделянето на кърма. В подобен случай дозата левоцетиризин трябва да се поддържа максимално ниска, а новороденото да се наблюдава за възможни нежелани реакции като раздразнителност или сънливост.



4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Сравнителните клинични изпитвания не показват съществуване на данни, че левоцетиризин в препоръчителните дози повлиява вниманието, реактивността или способността за шофиране. Независимо от това, при някои пациенти по време на лечение с левоцетиризин може да има сънливост, умора и астения. Поради това пациенти, които ще шофират, ще участват в потенциално рискови дейности или ще работят с машини трябва да имат пред вид своя отговор към прилагането на подобно лечение.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Честотата на нежеланите лекарствени реакции се определя както следва: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), много редки ($< 1/10000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

В терапевтични изпитвания с мъже и жени на възраст 12 до 71 години, 15,1% от пациентите в групата на 5 mg левоцетиризин са съобщили за поне една нежелана лекарствена реакция в сравнение с 11,3% в групата на плацебо. 91,6 % от тези нежелани лекарствени реакции са леки до средно тежки.

В терапевтични изпитвания, честотата на отпадане поради поява на нежелана лекарствена реакция е 1,0% (9/935) при левоцетиризин 5 mg и 1,8% (14/771) при плацебо.

Клиничните терапевтични изпитвания с левоцетиризин включват 935 участници приемали лекарството в препоръчителната доза от 5 mg дневно. В тази група, се съобщава честота на нежелани лекарствени реакции равна на 1 % или повече (чести; $\geq 1/100$ до $< 1/10$) при приложение на левоцетиризин 5 mg или плацебо:

Предпочитан термин (WHOART)	Плацебо (n =771)	Левоецетиризин 5 mg (n =935)
Главоболие	25 (3,2 %)	24 (2,6 %)
Сънливост	11 (1,4 %)	49 (5,2 %)
Сухота в устата	12 (1,6%)	24 (2,6%)
Умора	9 (1,2 %)	23 (2,5 %)

Наблюдавани са и нечести нежелани лекарствени реакции (нечести $\geq 1/1000$ до $< 1/100$) като астения или коремна болка.

Честотата на нежелани лекарствени реакции изразяващи се в сънливост, умора и астения заедно е по-висока (8,1 %) при левоцетиризин 5 mg отколкото при плацебо (3,1%).

Освен нежеланите лекарствени реакции докладвани по време на клинични изпитвания и посочени по-горе, има съобщения за много редки ($< 1/10000$) случаи на нежелани лекарствени реакции по време на постмаркетинговия период.

- Нарушения на имунната система: свръхчувствителност, включително анафилаксия
- Психични нарушения: агресия, възбуда
- Нарушения на нервната система: конвулсии
- Нарушения на окото: визуални смущения
- Сърдечни нарушения: палпитации
- Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения: диспнея
- Стомашно-чревни нарушения: гадене
- Хепато-билиарни нарушения: хепатит



- Нарушения на кожата и подкожната тъкан: ангионевротичен оток, фиксиран лекарствен обрив, сърбеж, обрив, уртикария
- Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан: миалгия
- Изследвания: повишаване на телесното тегло, абнормни резултати от лабораторни изследвания на чернодробната функция

4.9 Предозиране

Симптоми

Симптомите на предозиране могат да включват сънливост при възрастни и начална възбудимост и безпокойство последвано от сънливост при деца.

Поведение при предозиране

Няма специфичен антидот срещу левоцетиризин.

При предозиране се препоръчва симптоматично и поддържащо лечение. Малко след поглъщането може да се направи стомашна промивка. Левоцетиризин не се отстранява ефикасно с хемодиализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антихистамин за системна употреба, пиперазиново производно, АТС код: R06AE09.

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

Проучванията върху свързването показват, че левоцетиризин има висок афинитет към човешки H1- рецептори ($K_i = 3,2 \text{ nmol/l}$). Левоцетиризин има афинитет 2-кратно по-висок от този на цетиризин ($K_i = 6,3 \text{ nmol/l}$). Левоцетиризин се отделя от H1- рецепторите с време на полуживот от 115 ± 38 минути.

След еднократно приложение, левоцетиризин заема 90% от рецепторите на 4 час и 57% на 24 час. Фармакодинамичните проучвания на здрави доброволци показват, че при половин доза, левоцетиризин има сравнима с цетиризин активност, както върху кожата, така и в носа.

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

В изпитване за сравняване ефекта на левоцетиризин 5 mg, дизлоратидин 5 mg и плацебо при хистамин-индуцирани обрив и зачервяване, третирането с левоцетиризин води до значимо понижение на формирането на обрив и зачервяване, което е най-изразено в първите 12 часа и продължава 24 часа, ($p < 0,001$) в сравнение с плацебо и дизлоратидин.

Началото на действието на левоцетиризин 5 mg при контролиране на полен-индуцирани симптоми е установено на първия час след приема на лекарството в плацебо-контролирани изпитвания с модел на allergen challenge chamber.

In vitro проучванията (камера на Boyden и техники с клетъчни слоеве) показват, че левоцетиризин потиска еотаксин-индуцираното еозинофилно трансендотелиално мигриране през дермалните и белодробни клетки. Фармакодинамично експериментално проучване in vivo (skin chambers technique) показват три основни инхибиторни ефекта на левоцетиризин 5 mg през първите 6 часа от полен-индуцирана реакция, в сравнение с плацебо при 14 възрастни пациенти: потискане на VCAM-1 освобождаването, модулиране на съдовия пермеабилитет и понижение на еозинофилното кумулиране в тъканите.



Ефикасността и безопасността на левоцетиризин е установена в няколко двойно-слепи, плацебо-контролирани проучвания, проведени с възрастни пациенти страдащи от сезонен алергичен ринит, целогодишен алергичен ринит или хроничен (целогодишен) алергичен ринит. Установено е, че левоцетиризин значително подобрява симптоматиката при алергичен ринит, включително запушване на носа при някои участници в изпитването.

Шестмесечно клинично проучване при 551 възрастни пациенти (включително 276 пациенти, лекувани с левоцетиризин), страдащи от хроничен ринит (симптомите се проявяват поне 4 дни седмично в продължение на поне 4 последователни седмици) и чувствителни към кърлежите в домашния прах и полени показва, че левоцетиризин 5 mg е значително по-ефикасен клинично и статистически от плацебо при успокояване симптомите на алергичен ринит по време на цялото изпитване, без каквато и да е тахифилаксия. Левоцетиризин подобри значително качеството на живот на пациентите по време на изпитването.

Безопасността и ефикасността на левоцетиризин таблетки при педиатрична популация е била проучена в две плацебо контролирани клинични изпитвания с пациенти на възраст 6 до 12 години, боледуващи съответно от сезонен и целогодишен алергичен ринит. И в двете изпитвания левоцетиризин значително подобрява симптомите и повишава свързаното със здравето качество на живот.

В плацебо контролирано клинично изпитване при 166 пациенти с хронична идиопатична уртикария, 85 пациенти са лекувани с плацебо, а 81 пациенти с левоцетиризин 5mg един път дневно в продължение на шест седмици. Лечението с левоцетиризин води до значимо понижение в тежестта на сърбежа през първата седмица и за целия период на третиране в сравнение с плацебо. Левоцетиризин води и до по-изразено подобрене в сравнение с плацебо на свързаното със здравето качество на живот, като оценката е направена с Dermatology Life Quality Index.

Връзка на фармакокинетика и фармакодинамика:

5 mg левоцетиризин дава сходно потискане на хистамин индуцираната еритема и оток с наблюдаваното при 10 mg цетиризин. Както при цетиризин, ефектът върху хистамин индуцираната кожна реакция е директно зависим от плазмената концентрация.

Прилагането на левоцетиризин няма ефект върху QT интервала на ЕКГ.

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетичният профил на левоцетиризин е линеен и не зависи от дозата и времето, с ниска интериндивидуална вариабилност. Фармакокинетичният профил е идентичен след приложение на изолирания енантиомер и цетиризин. В процеса на абсорбция и елиминиране не се наблюдава промяна в хиралната структура.

Абсорбция:

След перорално приложение левоцетиризин се абсорбира бързо и в голямо количество. Максимална плазмена концентрация се постига 0,9 часа след приложение. Устойчиво равновесие се постига след 2 дни. Максималната концентрация обикновено е 270 ng/ml след приложение на една доза от 5 mg и 308 ng/ml след многократно приложение на доза от 5 mg левоцетиризин. Нивото на абсорбция зависи от дозата и не се променя от приема на храна, но храната понижава и забавя постигането на максималната концентрация.

Разпределение:

Няма данни за тъканното разпределение на левоцетиризин или преминаването през хематоенцефалната бариера при хора. При плъхове и кучета най-високи тъканни нива се установяват в черния дроб и бъбреците, а най-ниски в ЦНС.

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

Биотрансформация:



При хора по-малко от 14 % от дозата левоцетиризин се метаболизира и поради това се предполага, че разликите, дължащи се на генетичен полиморфизъм или едновременно приложение на ензимни инхибитори са незначителни. Метаболитното превръщане включва ароматно оксидиране, N- и O-деалкилиране и конюгиране с таурин. Процесът на деалкилиране е първично осъществяван чрез CYP 3A4, докато ароматното оксидиране включва множествени и/или недефинирани CYP изоформи. В перорална доза от 5 mg и в достигнатите концентрации над максималната концентрация, левоцетиризин не влияе върху активността на CYP изоензими 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и 3A4.

Във връзка с ограничения метаболизъм и нулевия метаболитен инхибиторен потенциал, взаимодействието на левоцетиризин с други съединения е малко вероятно.

Елиминирание:

Времето на полуживот при възрастни е $7,9 \pm 1,9$ часа. Средният тотален телесен клирънс е 0,63 ml/min/kg. Левоцетиризин се елиминира най-вече с урината, средно е 85,4% от дозата. Елиминиранието с изпражненията представлява само 12,9 % от дозата. Левоцетиризин се елиминира с гломерулна филтрация и активна тубулна секреция.

Бъбречно увреждане:

Действителният телесен клирънс на левоцетиризин е свързан с креатининовия клирънс. Поради това, е препоръчително пациентите с умерено до тежко бъбречно увреждане да коригират интервалите на дозиране на левоцетиризин според своя креатининов клирънс. При пациенти с анурия и в краен стадий на бъбречна недостатъчност общият телесен клирънс спада приблизително с 80 % в сравнение със здрави индивиди. Количеството левоцетиризин елиминирано със стандартна 4-часова хемодиализа е <10%.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни базирани на конвенционални проучвания за фармакологична безопасност, хронична токсичност, репродуктивна токсичност, генотоксичност или карциногенен потенциал не показват наличие на специфични за хора рискове.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Сърцевина:

Лактоза монохидрат

Целулоза, микрокристална

Натриев нишестен гликолат (тип А)

Силициев диоксид, колоиден безводен

Магнезиев стеарат

Обвивка:

Хипромелоза 2910/5

Макрогол 6000

Талк

Титанов диоксид (E171)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо



6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

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

6.5 Данни за опаковката

Първична опаковка: Al/Al блистер или PVC/Aclar/Al блистер или PVC/Aclar/PVC/Al блистер

Вторична опаковка: сгъваща се картонена кутия.

Размер на опаковките

Опаковките съдържат 7, 20, 28, 50, 90 филмирани таблетки.

Това означава 1 или 4 блистера, всеки съдържащ 7 филмирани таблетки, в една прегъваща се картонена кутия с листовка за пациента или 2, 5 или 9 блистера, всеки съдържащ 10 филмирани таблетки, в една прегъваща се картонена кутия заедно с листовка за пациента.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при унищожаване и работа

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Zentiva k.s.,
U Kabelovny 130,
Prague 10,
Dolní Měcholupy,
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

