

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Зенаро 5 mg/ml  
Перорални капки, разтвор  
Левоецетиризинов дихидрохлорид

Zenaro 5 mg/ml  
Oral drops, solution  
Levocetirizine dihydrochloride

<b>ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА</b>
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към Рег. № ..... 20 112753 .....
Разрешение № 11-16205-20.12.2011
Одобрение № .....

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 ml от пероралните капки съдържа 5 mg левоецетиризинов дихидрохлорид.

За пълния списък на помощни вещества, вижте т. 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Перорални капки, разтвор  
Прозрачен, безцветен до леко жълтеникав разтвор.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Терапевтични показания

Симптоматично лечение на алергичен ринит (включително персистиращ алергичен ринит) и уртикария.

#### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Капките могат да се приемат разредени или неразредени в чаша вода. Капките трябва да се приемат перорално веднага след разреждане, с или без храна. Продължителността на лечението зависи от типа, продължителността и хода на заболяването и следва препоръките на лекар.

#### Възрастни, юноши и деца над 6 годишна възраст:

Препоръчителната дневна доза е 5 mg левоецетиризин дневно. 20 капки (1 ml) разтвор веднъж дневно.

#### Деца от 2 до 6 годишна възраст:

Препоръчителната дневна доза е 2.5 mg левоецетиризин дневно, разделена на две отделни дози по 1.25 mg всяка .5 капки (0,25 ml) разтвор два пъти дневно.

#### Пациенти в старческа възраст:

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



#### Деца под 2 годишна възраст:

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

#### Пациенти с бъбречно увреждане:

Честотата на приема трябва да се индивидуализира в съответствие с бъбречната функция. Използвайте приложената по-долу таблица за адаптиране на дозата. За да се ползва тази таблица е необходимо да се определи креатининовия клирънс на пациента ( $CL_{CR}$ ) изразен в ml/min.

$CL_{CR}$  (ml/min) може да се определи от серумния креатинин (mg/dl) с помощта на следната формула:

$$CL_{cr} = \frac{[140 - \text{възрастта (години)}] \times \text{теглото (kg)} (\times 0.85 \text{ за жени})}{72 \times \text{серумен креатинин (mg/dl)}}$$

Адаптиране на дозата при пациенти с нарушена бъбречна функция:

Група	Креатининов клирънс (ml/min)	Дозировка и честота на приложение
Норма	$\geq 80$	5 mg веднъж дневно
Леко увредена	50 – 79	5 mg веднъж дневно
Умерено увредена	30 – 49	5 mg веднъж на всеки 2 дни
Тежко увредена	$< 30$	5 mg веднъж на всеки 3 дни
Пациенти в краен стадий на бъбречно заболяване – Пациенти на диализа	$< 10$	Противопоказно

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

#### Пациенти с чернодробно увреждане:

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

#### Продължителност на приложението:

Интермитентният алергичен ринит (симптоми  $< 4$  дни/седмично или за по-малко от 4 седмици) трябва се лекува в зависимост от заболяването и неговата анамнеза; лечението може да се спре веднага след изчезването на симптомите и може да се поднови когато симптомите се появят отново. В случай на 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 филмирани таблетки в продължение на 6 месеца. При пациенти с хронична уртикария или хроничен алергичен ринит, съществува клиничен опит до 1 година с приложение на рацемата.

### 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**

Не се препоръчва приложението на левоцетиризин при новородени и малки деца под 2 годишна възраст (вж. точка 4.2).

Препоръчва се повишено внимание при прием с алкохол (вижте точка 4.5).

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Не са провеждани изпитвания за установяване на лекарствени взаимодействия с левоцетиризин (включително и с СУРЗА4 индуктори); проучванията с рацематното съединение цетиризин показват, че няма клинично значими нежелани взаимодействия (с псевдоефедрин, симетидин, кетоконазол, еритромицин, азитромицин, глипизид и диазепам). В проучване с многократни дози теофилин (доза от 400 mg веднъж дневно) е наблюдавано слабо намаление на клирънса на цетиризин (16%), като поведението на теофилин не се променя при едновременното приложение на цетиризин. В проучване с многократни дози ритонавир (600 mg два пъти дневно) и цетиризин (10 mg дневно), степента на експозиция на цетиризин е била повишена с около 40%, докато диспозицията на ритонавир е била леко понижена (-11%) при съпътстващо приложение на цетиризин.

Степента на абсорбция при левоцетиризин не намалява при прием на храна, въпреки че скоростта е понижена.

При чувствителни пациенти, едновременното приложение на цетиризин или левоцетиризин с алкохол или други депресанти на ЦНС може да има ефект върху централната нервна система, въпреки че е било показано, че цетиризин рацемата не потенцира ефекта на алкохола.

#### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

Предписването на бременни или кърмещи жени трябва да бъде с повишено внимание. Няма клинични данни за употребата на левоцетиризин при бременни. Проучванията при животни не показват пряко или непряко вредно въздействие върху бременността, ембрионалното/фетално развитие, раждането или постнаталното развитие.

#### **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, че някои пациенти могат да почувстват сънливост, умора и астения по време на лечение с левоцетиризин. Следователно пациенти, възнамеряващи да шофират, да извършват потенциално опасни дейности или да 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 умерено 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)	Левоцетиризин 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  $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ) като астения или коремна болка.

Честотата на нежелани лекарствени реакции изразяващи се в сънливост, умора и астения заедно е била 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 ( $< 1/10\ 000$ ) случаи на нежелани лекарствени реакции по време на постмаркетинговия период.

- Нарушения на имунната система: свръхчувствителност, включително анафилаксия
- Психични нарушения: агресия, възбуда, халюцинации, депресия
- Нарушения на нервната система: конвулсия
- Нарушения на очите: зрителни смущения
- Сърдечни нарушения: палпитации, тахикардия
- Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения: диспнея
- Стомашно-чревни нарушения: гадене, повръщане
- 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.

##### Действия при предозиране



Няма специфичен антидот срещу левоцетиризин.

В случай на предозиране се препоръчва симптоматично или поддържащо лечение. Непосредствено след поглъщането е необходимо 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  $115 \pm 38$  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, дезлоратидин 5 mg и плацебо при хистамин-индуцирани папула и еритема, лечението с левоцетиризин води до значимо понижение на формирането на папула и еритема, което е най-изразено в първите 12 часа и продължава 24 часа, ( $p < 0,001$ ) в сравнение с плацебо и дезлоратидин.

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 модела на алергенно натоварващата камера.

In vitro проучванията (камера на Бойден и техники с клетъчни слоеве) показват, че левоцетиризин потиска еотаксин-индуцираното еозинофилно трансендотелиално мигриране през дермалните и белодробни клетки. Фармакодинамично експериментално проучване in vivo (кожно-камерна техника) показва 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 участие.

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 персистиращ (целогодишен) алергичен ринит.

Установено е, че левоцетиризин значително подобрява симптоматиката при алергичен ринит, включително назалната обструкция в някои от проучванията.

Шестмесечно клинично проучване при 551 възрастни пациенти (включително 276 пациенти, лекувани с левоцетиризин), страдащи от персистиращ алергичен ринит (симптомите се проявяват поне 4 дни седмично в продължение на поне 4 последователни седмици) и сенсебилизирани към домашен прах и тревни 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 подобрява значително качеството на живот на пациентите целия период на проучването.





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

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 лечение в сравнение с плацебо. Левоцетиризин води и до по-изразено подобрене в сравнение с плацебо на качеството на живот свързано със здравето на пациентите, оценено по Дерматологичното качество на живот в сравнение с плацебо.

Хроничната идиопатична уртикария е проучвана като модел на уртикариални състояния. Тъй като освобождаването на хистамин е причинно-следствения фактор за появата на уртикариални заболявания, се очаква левоцетиризин да е ефикасен за облекчаване на симптоматиката на други уртикариални състояния, в допълнение на хроничната идиопатична уртикария.

Връзка между 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 не съответства на 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. Степента на абсорбция не 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 кръвно-мозъчната бариера при хора. При плъхове и кучета най-високите тъканни нива са установени в черния дроб и бъбреците, а най-ниските 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 липсата на метаболитен инхибиращ потенциал, взаимодействието на левоцетиризин с други вещества, или обратното е малко вероятно.

Елиминиране:

Плазменият полуживот при възрастни е  $7,9 \pm 1,9$  часа. Средният тотален телесен клирънс е  $0,63 \text{ ml/min/kg}$ . Левоцетиризин се елиминира най-вече с урината, средно е 85,4% от приетата доза. Елиминирането 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 в съответствие с креатининовия 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, токсичност при многократно приложение, репродуктивна токсичност, генотоксичност или карциногенен потенциал не показват наличие на специфични за хората рискове.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

Глицерол 85% (E422)  
Пропиленгликол  
Захарин натрий (E954)  
Натриев ацетат трихидрат (за корекция на pH)  
Ледена оцетна киселина (за корекция на pH)  
Пречистена вода

### 6.2 Несъвместимости

Неприложимо

### 6.3 Срок на годност

2 години

Да се използва в рамките на 6 месеца след първо отваряне.

### 6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под  $25^\circ\text{C}$ .

### 6.5 Вид и съдържание на опаковката и специални приложения за употреба, приложение или имплантиране

Първична опаковка: Кафява стъклена бутилка (хидролитичен клас III) с капацитет 20 ml със „защитена от деца“ полиетиленова капачка на винт, снабдена с полиетиленов капкомер.



Вторична опаковка: сгъваща се картонена кутия.

Размер на опаковката: е 20 ml.

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

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

#### **Инструкция за отваряне на бутилката със защитена капачка:**

Инструкция за отваряне на бутилката със защитена капачка: Бутилката е снабдена със защитена капачка, предпазваща отварянето от деца. За отваряне: да се натисне капачката силно надолу и да се отвинти по посока, обратна на часовниковата стрелка. След употреба, капачката отново се завинтва плътно.

#### **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**

Декември 2011

