

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Zenaro 5 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 5 mg levocetirizinijevega diklorida.

Pomožna snov z znanim učinkom: Ena filmsko obložena tableta vsebuje 67,5 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Sivo bela podolgovata bikonveksna filmsko obložena tableta z oznako »e« na eni strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Simptomatsko zdravljenje alergijskega rinitisa (vključno s persistentnim alergijskim rinitisom) in urtikarije.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Filmsko obloženo tableto je treba vzeti peroralno ter jo pogoltniti celo s tekočino. Lahko se vzame s hrano ali brez nje. Priporočljivo je, da se dnevni odmerek vzame kot enkratni odmerek.

Odrasli in mladostniki, stari 12 let in več:

Priporočeni odmerek je 5 mg (1 filmsko obložena tableta) na dan.

Starejši bolniki:

Prilagoditev odmerka je priporočljiva pri starejših bolnikih z zmerno do hudo okvaro ledvic (glejte spodaj, »Bolniki z okvaro ledvic«).

Otroci, stari od 6 do 12 let:

Priporočeni odmerek je 5 mg (1 filmsko obložena tableta) na dan.

Za otroke, stare od 2 do 6 let:

Ni mogoča prilagoditev odmerjanja s filmsko obloženimi tabletami. Priporočljivo je uporabiti pediatrično farmacevtsko obliko levocetirizina.

Otroci, mlajši od 2 let:

Uporaba zdravila Zenaro ni priporočljiva pri dojenčkih in otrocih, ki so mlajši od 2 let, zaradi pomanjkanja podatkov pri tej populaciji.

Bolniki z okvaro ledvic:

Odmerne intervale je treba prilagoditi individualno glede na delovanje ledvic. V skladu s spodnjo tabelo se odmerek prilagodi, kot je navedeno. Za uporabo te tabele je potrebno predhodno oceniti

bolnikov očistek kreatinina (CLcr) v ml/min. CLcr (ml/min) je mogoče oceniti iz koncentracije kreatinina v serumu (mg/dl) z uporabo naslednje formule:

$$\text{CLcr} = \frac{[140 - \text{starost (leta)}] \times \text{tel. masa (kg)}}{72 \times \text{koncentracija kreatinina v serumu (mg/dl)}} \quad (x 0,85 \text{ za ženske})$$

Prilagoditve odmerjanja pri bolnikih z okvaro delovanja ledvic:

Skupina	Očistek kreatinina (ml/min)	Odmerek in pogostnost
normalno delovanje ledvic	≥80	5 mg enkrat na dan
blaga okvara ledvic	50 – 79	5 mg enkrat na dan
zmerna okvara ledvic	30 – 49	5 mg enkrat vsaka 2 dneva
huda okvara ledvic	< 30	5 mg enkrat vsake 3 dni
končna odpoved ledvic - bolniki na dializi	< 10	kontraindicirano

Pri otrocih z okvaro ledvic je treba odmerek prilagoditi individualno, upoštevajoč očistek ledvic bolnika in njegovo telesno maso. Pri otrocih z okvaro ledvic ni na voljo nobenih specifičnih podatkov.

Bolniki z okvaro jeter:

Pri bolnikih, ki imajo samo okvaro jeter, prilagoditev odmerka ni potrebna. Pri bolnikih, ki imajo poleg okvare jeter tudi okvaro ledvic, je prilagoditev odmerka priporočljiva (glejte zgoraj, »Bolniki z okvaro ledvic«).

Trajanje uporabe:

Intermitentni alergijski rinitis (simptomi < 4 dni/teden ali manj kot 4 tedne) je treba zdraviti glede na bolezen in njeno pojavljanje v preteklosti; zdravljenje lahko prekinemo, ko simptomi izginejo, in ga lahko ponovno nadaljujemo, ko se simptomi spet pojavijo. V primeru persistentnega alergijskega rinitisa (simptomi > 4 dni/teden in več kot 4 tedne) lahko za bolnika uvedemo nepretrgano zdravljenje med obdobjem izpostavljenosti alergenom. Trenutno so razpoložljive klinične izkušnje s 6-mesečnim zdravljenjem s 5 mg levocetirizina v obliki filmsko obložene tablete. Pri zdravljenju kronične urtikarije in kroničnega alergijskega rinitisa so razpoložljive klinične izkušnje z 1-letno uporabo racemata.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za zdravilno učinkovino levocetirizin, druge derivate piperazina ali katerokoli pomožno snov.

Bolniki s hudo okvaro ledvic z očistkom kreatinina, manjšim od 10 ml/min.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Uporaba filmsko obloženih tablet ni priporočljiva pri otrocih, mlajših od 6 let, ker ta farmacevtska oblika ne omogoča ustrezne prilagoditve odmerka. Priporočljivo je uporabiti pediatrično obliko levocetirizina.

Uporaba levocetirizina pri dojenčkih in otrocih, mlajših od 2 let, ni priporočljiva (glejte poglavje 4.2).

Previdnost je potrebna pri uživanju alkohola (glejte poglavje 4.5).

Zdravilo Zenaro vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorbcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študije medsebojnega delovanja z levocetirizinom niso bile izvedene (vključno s študijami z induktorji CYP3A4); študije z racematom cetirizina pa niso pokazale nobenih klinično pomembnih neželenih interakcij (s psevdoefedrinom, cimetidinom, ketokonazolom, z eritromicinom, azitromicinom, glipizidom in diazepamom). V študiji večkratnih odmerkov so pri sočasni uporabi s teofilinom (400 mg enkrat na dan) opazili majhno zmanjšanje očistka cetirizina (16 %), medtem ko se razpoložljivost teofilina pri sočasni uporabi s cetirizinom ni spremenila.

Obseg absorpcije levocetirizina se pri jemanju s hrano ne zmanjša, čeprav je hitrost absorpcije zmanjšana zaradi prisotnosti hrane.

Sočasna uporaba cetirizina ali levocetirizina ter alkohola ali drugih zaviralcev centralnega živčevja ima lahko pri občutljivih bolnikih učinke na centralni živčni sistem, čeprav je bilo dokazano, da racemat cetirizina ne povečuje učinka alkohola.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Za levocetirizin ni na voljo kliničnih podatkov o nosečnicah, ki so bile izpostavljene zdravilu. Študije na živalih ne kažejo na neposredne ali posredne škodljive vplive na nosečnost, razvoj zarodka/plodu, porod ali postnatalni razvoj. Pri predpisovanju zdravila nosečnicam ali doječim materam je potrebna previdnost.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Primerjalna klinična preskušanja niso dala dokazov, da bi levocetirizin v priporočenem odmerku vplival na duševno budnost, reakcijski čas ali sposobnost vožnje.

Vendar pa se lahko med zdravljenjem z zdravilom Zenaro pri nekaterih bolnikih pojavijo somnolenca, utrujenost in astenija. Bolniki, ki nameravajo voziti, izvajati potencialno nevarne aktivnosti ali upravljati s stroji, morajo upoštevati svoj odziv na zdravilo.

4.8 Neželeni učinki

Naslednja tabela povzema neželene učinke levocetirizina. Ti so razdeljeni v skupine po MedDRA terminologiji glede na pogostnost: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov):

MedDRA organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinek
Bolezni imunskega sistema	zelo redki	preobčutljivost, vključno z anafilaktično reakcijo
Psihiatrične motnje	zelo redki	agresivnost, agitacija
Bolezni živčevja	pogosti	glavobol*, zaspanost*
	zelo redki	konvulzije
Očesne bolezni	zelo redki	motnje vida
Srčne bolezni	zelo redki	palpitacije
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	zelo redki	dispneja
Bolezni prebavil	pogosti	suha usta*
	občasni	bolečine v trebuhu*
	zelo redki	navzea
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	zelo redki	hepatitis
Bolezni kože in podkožja	zelo redki	angionevrotični edem, z zdravilom povezane kožne erupcije, pruritus, izpuščaj, urtikarija

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	zelo redki	mialgija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pogosti	utrujenost*
	občasni	astenija*
Preiskave	zelo redki	nenormalne vrednosti testov delovanja jeter, povečanje telesne mase

*podatki iz kliničnih preskušanj zdravljenja; v času trženja zdravila so poročali o drugih neželenih učinkih.

V študijah zdravljenja na ženskah in moških med 12. in 71. letom starosti so vsaj en neželeni učinek opazili pri 15,1 % bolnikov, ki so prejeli 5 mg levocetirizina, ter pri 11,3 % bolnikov, ki so prejeli placebo. 91,6 % teh neželenih učinkov je bilo blagih do zmernih.

V preskušanjih zdravljenja je zaradi neželenih dogodkov predhodno končalo preskušanje 1,0 % (9/935) bolnikov, ki so prejeli 5 mg levocetirizina, in 1,8 % (14/771) bolnikov, ki so prejeli placebo.

V kliničnih preskušanjih zdravljenja z levocetirizinom je sodelovalo 935 preiskovancev, ki so prejeli zdravilo v priporočenem odmerku 5 mg na dan. Iz vseh raziskav skupaj so poročali o naslednjih pojavnosti neželenih učinkov, ki so se pojavili pri 1 % ali več bolnikov (pogosti: $\geq 1/100$, $< 1/10$) v skupini, ki je prejela 5 mg levocetirizina, ali skupini, ki je prejela placebo:

Priporočljiv izraz (WHOART)	Placebo (n = 771)	Levocetirizin 5 mg (n = 935)
glavobol	25 (3,2 %)	24 (2,6 %)
zaspanost	11 (1,4 %)	49 (5,2 %)
suha usta	12 (1,6 %)	24 (2,6 %)
utrujenost	9 (1,2 %)	23 (2,5 %)

Pojavnost sedativnih neželenih učinkov zdravila, kot so somnolenca, utrujenost in astenija, so bili v celoti bolj pogosti (8,1 %) pri bolnikih, ki so prejeli 5 mg levocetirizina, kot pri bolnikih, ki so prejeli placebo (3,1 %).

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Simptomi prevelikega odmerjanja se pri odraslih lahko kažejo kot omotičnost, pri otrocih pa se po začetni agitaciji in nemiru prav tako lahko pojavi omotičnost.

Ukrepi pri prevelikem odmerjanju

Specifični antidot levocetirizina ni znan.

Pri prevelikem odmerjanju je priporočljivo simptomatsko ali podporno zdravljenje. Če je bolnik zaužil zdravilo pred kratkim, je primerno tudi izpiranje želodca. Levocetirizina s hemodializo ni mogoče učinkovito odstraniti.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antihistaminiki za sistemsko zdravljenje, derivati piperazina.
Oznaka ATC: R06AE09

Levocetirizin, (R) enantiomer cetirizina, je močan in selektiven antagonist perifernih H₁-receptorjev. Študije vezave so pokazale, da ima levocetirizin visoko afiniteto do človeških H₁-receptorjev ($K_i = 3,2$ nmol/l). Afiniteta levocetirizina je 2-krat večja od afinitete cetirizina ($K_i = 6,3$ nmol/l). Levocetirizin disocira iz H₁-receptorjev z razpolovnim časom 115 ± 38 min. Po enkratni uporabi je zasedenost receptorjev z levocetirizinom 90 % po 4 urah in 57 % po 24 urah.

Študije farmakodinamike pri zdravih prostovoljcih so pokazale, da je aktivnost levocetirizina v polovičnem odmerku primerljiva z aktivnostjo cetirizina tako v koži kot tudi v nosu.

Farmakodinamično aktivnost levocetirizina so proučevali v različnih randomiziranih, nadzorovanih preskušanjih:

Študija, s katero so primerjali učinek 5 mg levocetirizina, 5 mg desloratadina in placeba na izpuščaje in rdečico, inducirane s histaminom, je pokazala, da se pri zdravljenju z levocetirizinom v primerjavi s placebom in desloratadinom ($p < 0,001$) nastanek izpuščajev in rdečice značilno zmanjša. Najbolj izrazito zmanjšanje je v prvih 12 urah, traja pa 24 ur.

Začetek delovanja 5 mg levocetirizina pri nadzoru simptomov, induciranih s cvetnim prahom, so opazili 1 uro po jemanju zdravila pri s placebom nadzorovanih preskušanjih po modelu komore za provokacijo z alergeni.

In vitro študije (Boydenove komore in tehnike celičnih rezin) so pokazale, da levocetirizin zavira z eotaksinom inducirano transendotelijsko migracijo eozinofilcev preko celic kože in pljuč. *In vivo* eksperimentalna študija farmakodinamike (tehnika kožnih komor) je pri 14 odraslih bolnikih pokazala tri glavne zaviralne učinke levocetirizina v odmerku 5 mg v primerjavi s placebom v prvih 6 urah reakcije, inducirane s cvetnim prahom: zaviranje sproščanja VCAM-1, spremenjena prepustnost žilja in zmanjšanje delovanja eozinofilcev.

Učinkovitost in varnost levocetirizina sta bili dokazani v več dvojno slepih, s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanjih, v katera so bili vključeni odrasli bolniki s sezonskim alergijskim rinitisom, celoletnim alergijskim rinitisom ali persistentnim (skozi celo leto) alergijskim rinitisom.

Levocetirizin je pokazal, da pomembno izboljša simptome alergijskega rinitisa, vključno z nosno obstrukcijo v nekaterih študijah.

V 6-mesečni klinični študiji na 551 odraslih bolnikih (od tega je 276 bolnikov prejemale levocetirizin), ki so imeli persistentni alergijski rinitis (simptomi so bili prisotni vsaj 4 dni tedensko v vsaj 4 zaporednih tednih) in so bili senzibilizirani s hišno pršico in pelodom trav, so dokazali, da je bil levocetirizin v odmerku 5 mg klinično in statistično značilno bolj učinkovit kot placebo pri lajšanju vseh simptomov alergijskega rinitisa tekom celotne študije, ne da bi se ob tem pojavila tahifilaksija. V času trajanja študije je levocetirizin pomembno izboljšal kakovost življenja bolnikov.

Varnost in učinkovitost tablet z levocetirizinom so pri otrocih proučevali v dveh s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanjih, kamor so bili vključeni bolniki, stari od 6 do 12 let, s sezonskim in celoletnim alergijskim rinitisom. V obeh preskušanjih je levocetirizin pomembno izboljšal simptome in povečal z zdravjem povezano kakovost življenja.

V s placebom nadzorovanem kliničnem preskušanju, v katerega je bilo vključenih 166 bolnikov s kronično idiopatsko urtikarijo, so enkrat na dan šest tednov zdravili s placebom 85 bolnikov in 81 bolnikov s 5 mg levocetirizina. Prvi teden zdravljenja in čez celotno obdobje zdravljenja je levocetirizin v primerjavi s placebom pomembno zmanjšal stopnjo srbenja. Levocetirizin je v primerjavi s placebom prav tako pokazal večje izboljšanje z zdravjem povezane kakovosti življenja, kar je bilo ugotovljeno na osnovi dermatološkega vprašalnika kakovosti življenja.

Kronično idiopatsko urtikarijo so preučevali kot model za urtikarijska stanja. Ker je sproščanje histamina vzrok za urtikarijske bolezni, se pričakuje, da levocetirizin učinkovito lajša simptome tudi pri drugih urtikarijskih stanjih, poleg kronične idiopatske urtikarije.

Razmerje farmakokinetika/farmakodinamika:

Levocetirizin v odmerku 5 mg na podoben način zavira s histaminom inducirane izpuščaje in rdečico kot cetirizin v odmerku 10 mg. Tako kot pri cetirizinu tudi pri levocetirizinu delovanje na kožne reakcije, inducirane s histaminom, ni bilo časovno usklajeno s plazemskimi koncentracijami.

EKG ni pokazal pomembnih učinkov levocetirizina na interval Q-T.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetika levocetirizina je linearna, neodvisna od odmerka in časa, z majhno interindividualno variabilnostjo. Farmakokinetični profil je enak pri uporabi enega samega enantiomera ali pri uporabi cetirizina. Pri procesih absorpcije in izločanja ne pride do kiralne inverzije.

Absorpcija:

Po peroralni uporabi se levocetirizin absorbira hitro in v velikem obsegu. Največja plazemska koncentracija je dosežena 0,9 h po odmerku. Stanje dinamičnega ravnovesja pa je doseženo po 2 dnevih. Po enkratnem odmerku je največja plazemska koncentracija običajno 270 ng/ml, pri večkratnih odmerkih po 5 mg na dan pa 308 ng/ml. Obseg absorpcije je neodvisen od odmerka. Hrana ne spremeni obsega absorpcije, največje plazemske koncentracije pa so zaradi hrane zmanjšane in dosežene kasneje.

Porazdelitev:

Pri ljudeh ni na voljo podatkov o porazdeljevanju zdravila v tkivih, prav tako ni na voljo podatkov o prehajanju levocetirizina preko krvno-možganske bariere. Pri podganah in psih najdemo največje tkivne ravni zdravila v jetrih in ledvicah, najmanjše pa v predelu centralnega živčnega sistema.

Levocetirizin se v 90 % veže na plazemske beljakovine. Porazdeljevanje levocetirizina je omejeno, saj je volumen porazdelitve 0,4 l/kg.

Biotransformacija:

Pri ljudeh se presnovi manj kot 14 % odmerka levocetirizina, zato je pričakovati, da bodo razlike, ki so posledica genskih polimorfizmov ali sočasnega jemanja zaviralcev encimov, zanemarljive. Presnovne poti vključujejo aromatsko oksidacijo, N- in O-dealkiliranje ter konjugacijo s tavrinom. Dealkiliranje poteka predvsem z encimom CYP 3A4, medtem ko pri aromatski oksidaciji sodeluje več in/ali neznane izoforme CYP. Levocetirizin v koncentracijah, ki so precej večje od največjih koncentracij, ki se dosežejo po 5 mg peroralnem odmerku, nima vpliva na aktivnosti izoenzimov CYP - 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 in 3A4.

Zaradi majhnega obsega presnove in odsotnosti presnovnega zaviralnega potenciala je medsebojno delovanje levocetirizina z drugimi zdravili malo verjetno.

Izločanje:

Plazemska razpolovna doba je pri odraslih $7,9 \pm 1,9$ ur. Srednja vrednost celokupnega navideznega telesnega očistka je 0,63 ml/min/kg. Glavna pot izločanja levocetirizina in njegovih presnovkov poteka preko urina, s katerim se izloči v povprečju 85,4 % odmerka. Z blatom se izloči samo 12,9 % odmerka. Levocetirizin se izloča z glomerularno filtracijo in aktivno tubularno sekrecijo.

Okvara ledvic:

Navidezni telesni očistek levocetirizina korelira z očistkom kreatinina, zato je pri bolnikih z zmernim do hudim popuščanjem ledvic priporočljivo prilagoditi odmerni interval levocetirizina glede na očistek kreatinina. Pri anuričnih bolnikih s končno odpovedjo ledvic je celokupni telesni očistek zmanjšan za približno 80 % v primerjavi z zdravimi ljudmi. Količina levocetirizina, ki ga odstranimo s standardno 4-urno hemodializo, je < 10 %.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, reproduktivne toksičnosti, genotoksičnosti ali karcinogenega potenciala niso pokazali posebnega tveganja za ljudi.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1. Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

laktoza monohidrat
mikrokristalna celuloza
natrijev karboksimetilškrob (vrsta A)
brezvodni koloidni silicijev dioksid
magnezijev stearat

Obloga tablete

hipromeloza 2910/5
makrogol 6000
smukec
titanov dioksid (E171)

6.2. Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3. Rok uporabnosti

2 leti

6.4. Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5. Vrsta ovojnine in vsebina

Primarna ovojnina: Al/Al pretisni omoti ali PVC/Aclar/Al pretisni omoti ali PVC/Aclar/PVC/Al pretisni omoti

Zunanja ovojnina: kartonasta škatla

Velikost pakiranja

Velikost pakiranja je 7, 14, 20, 21, 28, 30, 50, 90 filmsko obloženih tablet.

To pomeni 1, 2, 3 ali 4 pretisne omote, vsak vsebuje 7 filmsko obloženih tablet, v kartonasti škatli skupaj z navodilom za uporabo ali 2, 3, 5 ali 9 pretisnih omotov, vsak vsebuje 10 filmsko obloženih tablet, v kartonasti škatli skupaj z navodilom za uporabo.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6. Navodila za pripravo in ravnanje z zdravilom

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

sanofi-aventis d.o.o.
Dunajska cesta 151
1000 Ljubljana

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET
5363-I-152/14

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET
Datum prve odobritve: 28.12.2011
Datum zadnjega podaljšanja: 03.02.2014

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA
31.05.2013