

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

L-ЦЕТ⁰

(L-CET[®])

Склад:

діюча речовина: levocetirizine dihydrochloride;

5 мл сиропу містять левоцетиризину дигідрохлориду 2,5 мг;

допоміжні речовини: гліцерин, пропіленгліколь, натрію метилпарагідроксибензоат (Е 219), натрію пропілпарагідроксибензоат (Е 217), сахароза, кислота оцтова льодяна, натрію ацетат тригідрат, смакова добавка м'яти перцевої, смакова добавка банана, вода очищена.

Лікарська форма. Сироп.

Основні фізико-хімічні властивості: безбарвна прозора в'язка рідина з характерним запахом.

Фармакотерапевтична група.

Антигістамінні засоби для системного застосування. Похідні піперазину.

Код АТХ R06A E09.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Левоцетиризин – це активний стабільний R-енантіомер цетиризину, що належить до групи конкурентних антагоністів периферичних H₁-гістамінових рецепторів. Фармакологічна дія зумовлена блокуванням H₁-гістамінових рецепторів. У дослідженнях зв'язування було встановлено, що левоцетиризин має високу афінність до H₁-рецепторів людини (K_i = 3,2 нмоль/л). Афінність левоцетиризину вдвічі вища за таку цетиризину (K_i = 6,3 нмоль/л). Левоцетиризин дисоціює від H₁-рецепторів з періодом напіввиведення 115±38 хв. Після одноразового застосування зв'язування левоцетиризину з рецепторами становило 90 % через 4 години та 57 % через 24 години. Фармакодинамічні дослідження за участю здорових добровольців показали, що половина дози левоцетиризину має зіставну з цетиризином активність як щодо проявів з боку шкіри, так і з боку носової порожнини.

Фармакокінетика.

Фармакокінетика левоцетиризину має лінійний характер, не залежить від дози та часу і має низьку варіабельність у різних пацієнтів. Фармакокінетичний профіль при введенні єдиного енантіомера такий самий, як і при застосуванні цетиризину. В процесі абсорбції або виведення не спостерігається хіральної інверсії.

Абсорбція. Левоцетиризин швидко та інтенсивно всмоктується після прийому всередину. Максимальна концентрація в плазмі крові досягається через 0,9 год після прийому. Рівноважний стан досягається через 2 дні. Максимальна концентрація (C_{max}) зазвичай становить 270 нг/мл та 308 нг/мл відповідно після одно- та багаторазового застосування лікарського засобу в дозі 5 мг 1 раз/добу. Ступінь всмоктування не залежить від дози. Ступінь всмоктування не змінюється з прийомом їжі, але максимальна концентрація (C_{max}) препарату зменшується та досягається пізніше.

Розподіл. Відсутні дані щодо розподілу лікарського засобу у тканинах людини, а також дані про проходження левоцетиризину через гематоенцефалічний бар'єр. У дослідженнях на тваринах найбільша концентрація зафіксована у печінці та нирках, а найнижча – у тканинах центральної нервової системи. Розподіл левоцетиризину обмежений, тому що об'єм розподілу становить 0,4 л/кг. Зв'язування з білками плазми крові людини – 90 %.

Біотрансформація. В організмі людини рівень метаболізму становить менше 14 % від дози, у зв'язку з чим очікується, що відмінності внаслідок генетичного поліморфізму або супутнього застосування інгібіторів печінкових ферментів будуть незначними. Процес метаболізму включає ароматичну оксидацию, N- та O-деалкілювання і сполучення з таурином. Деалкілювання насамперед відбувається з участю цитохрому CYP 3A4, тоді як у процесі ароматичної оксидации беруть участь численні та/або невизначені ізоформи CYP. Левоцетиризин не впливає на активність цитохромних ізоферментів 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4 у концентраціях, що значно перевищують максимальні після прийому дози 5 мг перорально. З огляду на низький ступінь метаболізму та відсутність здатності до пригнічення метаболізму, взаємодія левоцетиризину з іншими речовинами (і навпаки) мало ймовірна.

Виведення. Екскреція препарату відбувається двома шляхами: за рахунок клубочкової фільтрації та активної каналцевої секреції. Період напіввиведення препарату з плазми крові у дорослих ($T_{1/2}$) становить $7,9 \pm 1,9$ год. Період напіввиведення препарату коротший у дітей молодшого віку. Середній очевидний загальний кліренс у дорослих – 0,63 мл/хв/кг. В основному виведення левоцетиризину та його метаболітів з організму відбувається із сечею (виводиться у середньому 85,4 % застосованої дози препарату). З фекаліями виводиться лише 12,9 % застосованої дози препарату.

Особливі популяції

Порушення функції нирок.

Уявний загальний кліренс левоцетиризину корелює з кліренсом креатиніну. Тому пацієнтам з помірними та тяжкими порушеннями функції нирок рекомендується корегувати інтервали між прийомами левоцетиризину з урахуванням кліренсу креатиніну. При анурії у пацієнтів з термінальною стадією захворювання нирок загальний кліренс зменшується приблизно на 80 % порівняно з загальним кліренсом у осіб без таких порушень. Кількість левоцетиризину, що виводиться під час стандартної 4-годинної процедури гемодіалізу, становила < 10 %.

Діти.

Порівняльне перехресне дослідження перорального прийому одноразової дози 5 мг левоцетиризину показало, що значення St_{ax} і AUC у 14 дітей віком від 6 до 11 років з масою тіла від 20 до 40 кг приблизно в 2 рази перевищують значення, отримані у здорових дорослих пацієнтів. Середнє значення St_{ax} , нормалізоване за масою тіла, яке досягалося в середньому за 1,2 години, становило 450 нг/мл, загальний кліренс був на 30 % більшим, період напіввиведення був на 24 % коротшим у педіатричній популяції, ніж у дорослих. Спеціальні фармакокінетичні дослідження у дітей віком до 6 років не проводились. Ретроспективний популяційний фармакокінетичний аналіз проводився за участю 323 пацієнтів (181 дитина віком від 1 до 5 років, 18 дітей віком від 6 до 11 років і 124 дорослих віком від 18 до 55 років), які отримували разову або багаторазову дозу левоцетиризину в діапазоні від 1,25 мг до 30 мг. Дані, отримані в результаті цього аналізу, показали, що прийом 1,25 мг левоцетиризину один раз на добу у дітей віком від 6 місяців до 5 років очікувано призведе до концентрацій у плазмі крові, подібних до концентрацій у дорослих, які отримують 5 мг левоцетиризину один раз на добу.

Пацієнти літнього віку.

Дані щодо фармакокінетики у пацієнтів літнього віку обмежені. Після повторного перорального прийому 30 мг левоцетиризину один раз на добу протягом 6 днів у 9 осіб літнього віку (віком 65–74 роки) загальний кліренс був приблизно на 33 % нижчим, ніж у дорослих пацієнтів молодшого віку. Було показано, що розподіл рацемічного цетиризину залежить від функції нирок, а не від віку. Цей висновок також можна застосувати до левоцетиризину, оскільки і левоцетирин, і цетирин переважно виводяться із сечею. Тому у пацієнтів літнього віку дозу левоцетиризину слід коригувати відповідно до функції нирок.

Стать

Фармакокінетичні результати для 77 пацієнтів (40 чоловіків та 37 жінок) були оцінені на потенційний вплив статі. Період напіввиведення був дещо коротшим у жінок ($7,08 \pm 1,72$ години), ніж у чоловіків ($8,62 \pm 1,84$ години); однак кліренс при пероральному прийомі з поправкою на масу тіла у жінок ($0,67 \pm 0,16$ мл/хв/кг) є порівняним із кліренсом у чоловіків ($0,59 \pm 0,12$ мл/хв/кг). Для чоловіків і жінок із нормальною функцією нирок можуть застосовуватись однакові добові дози та інтервали між прийомами.

Раса

Вплив расової приналежності на левоцетирин не вивчався. Оскільки левоцетирин переважно виводиться нирками, важливі расові відмінності у кліренсі креатиніну відсутні, не очікується, що фармакокінетичні характеристики левоцетиризину відрізнятимуться в залежності від раси. Не спостерігалось жодних расових відмінностей у кінетиці рацемічного цетиризину.

Порушення функції печінки

Фармакокінетика левоцетиризину у пацієнтів з порушенням функції печінки не досліджувалася. У пацієнтів з хронічними захворюваннями печінки (гепатоцелюлярний, холестатичний та біліарний цироз), які разово отримували 10 або 20 мг рацемічної сполуки цетиризину, спостерігалось збільшення періоду напіввиведення на 50% разом із зниженням кліренсу на 40% порівняно зі здоровими суб'єктами.

Клінічні характеристики.

Показання.

Симптоматичне лікування алергічного риніту (у тому числі цілорічного алергічного риніту) та кропив'янки у дорослих і дітей віком від 2 років.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до левоцетиризину, цетиризину, гідроксизину або до будь-яких інших похідних піперазину, а також до будь-якої іншої допоміжної речовини лікарського засобу.

Тяжка форма хронічної ниркової недостатності (кліренс креатиніну < 15 мл/хв) (потребують діалізу).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Дослідження взаємодії левоцетиризину не проводили (зокрема досліджень взаємодій з індукторами CYP3A4); дослідження рацемату цетиризину показали відсутність клінічно значущих небажаних взаємодій (з антипірином, азитроміцином, циметидином, діазепамом, еритроміцином, гліпізидом, кетоконазолом та псевдоефедрином). Незначне зниження кліренсу цетиризину (16 %) відмічали в дослідженні багаторазових доз з одночасним прийомом теофіліну (400 мг 1 раз на добу); розподіл теофіліну при супутньому прийомі цетиризину не змінювався.

При дослідженні багаторазового застосування ритонавіру (600 мг 2 рази на добу) та цетиризину (10 мг на добу) експозиція цетиризину збільшувалася на 40 %, а експозиція ритонавіру змінювалася незначно (-11 %).

Ступінь усмоктування левоцетиризину не знижується при прийомі їжі, хоча швидкість усмоктування зменшується.

Одночасне застосування цетиризину або левоцетиризину та алкоголю або інших депресантів центральної нервової системи у вразливих пацієнтів може спричинити додаткове зниження пильності та здатності до виконання роботи.

Особливості застосування.

Під час терапії левоцетиризином необхідно уникати вживання алкоголю (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Призначаючи лікарський засіб пацієнтам із наявністю факторів, що сприяють затримці сечі (наприклад, травми спинного мозку, гіперплазія передміхурової залози), необхідно брати до уваги, що левоцетиризин збільшує ризик затримки сечі.

Слід дотримуватися обережності при призначенні лікарського засобу пацієнтам з епілепсією та ризиком виникнення судом, оскільки левоцетиризин може викликати посилення судом.

Антигістамінні лікарські засоби пригнічують відповідь на шкірну алергічну пробу, тому перед її проведенням прийом лікарського засобу необхідно припинити за 3 дні до її проведення (період

виведення).

Можлива поява свербіжів після припинення застосування левоцетиризину, навіть якщо ці симптоми не були наявні до початку лікування. Ці симптоми можуть зникнути самостійно. У деяких випадках вираженість симптомів може бути значною, що потребує відновлення прийому лікарського засобу. Після відновлення лікування симптоми повинні зникнути.

Педіатрична популяція

Наявність деяких клінічних даних щодо застосування левоцетиризину у дітей у віці від 6 місяців до 12 років не є достатнім для обґрунтування його застосування у немовлят та дітей віком до 2 років.

Допоміжні речовини.

Препарат містить сахарозу, тому якщо у Вас встановлена непереносимість деяких цукрів, проконсультуйтеся з лікарем, перш ніж приймати цей лікарський засіб.

Препарат містить натрію метилпарагідроксибензоат та натрію пропілпарагідроксибензоат, які можуть спричиняти алергічні реакції (можливо, уповільнені).

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність.

Дані про застосування левоцетиризину вагітними жінками відсутні або обмежені (менше 300 результатів вагітності). Однак щодо цетиризину, рацемату левоцетиризину, великий обсяг даних (більше 1000 результатів вагітності) щодо вагітних жінок не вказує на мальформативну або фето/неонатальну токсичність. Дослідження на тваринах не вказують прямого або непрямого шкідливого впливу на вагітність, розвиток ембріона/плода, пологи або постнатальний розвиток.

При необхідності можна розглянути можливість застосування левоцетиризину під час вагітності.

Годування груддю.

Показано, що цетиризин, рацемат левоцетиризину, виводиться з організму людини. Тому є ймовірність екскреції левоцетиризину у грудне молоко. Побічні реакції, пов'язані з левоцетиризином, можуть спостерігатися у немовлят на грудному вигодовуванні. Тому слід бути обережними при призначенні левоцетиризину жінкам, які годують груддю.

Фертильність

Немає клінічних даних щодо впливу левоцетиризину на фертильність.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Порівняльні клінічні випробування не виявили жодних доказів того, що левоцетиризин при

рекомендованій дозі погіршує психічну пильність, реакційну здатність або здатність керувати транспортними засобами.

Однак, деякі пацієнти можуть відчувати сонливість, втому та астенію під час лікування левоцетиризином. Тому пацієнти, які мають намір керувати транспортними засобами, займатися потенційно небезпечною діяльністю або працювати з механізмами, повинні враховувати свою реакцію на лікарський засіб.

Спосіб застосування та дози.

Препарат призначати дорослим та дітям віком від 2 років внутрішньо, незалежно від прийому їжі.

Дозування

Дорослі та діти віком від 12 років.

Добова доза становить 5 мг (10 мл сиропу) 1 раз на добу.

Пацієнти літнього віку.

Коригування дози рекомендовано пацієнтам літнього віку з порушеннями функції нирок від помірної до важкої ступеня (див. розділ «Ниркова недостатність»).

Ниркова недостатність.

Інтервали дозування повинні підбиратися індивідуально, залежно від функції нирок (рШКФ – розрахункова швидкість клубочкової фільтрації). Зверніться до таблиці та відрегулюйте дозу, як зазначено.

Таблиця. Корекція дози препарату пацієнтам із порушеною функцією нирок.

Група	рШКФ, мл/хв	Доза та кількість прийомів
Нормальна функція нирок	≥ 90	5 мг (10 мл сиропу) 1 раз на добу
Порушення легкого ступеня	60 - <90	5 мг (10 мл сиропу) 1 раз на добу
Порушення помірного ступеня	30 - <60	5мг (10 мл сиропу) 1 раз на 3 доби
Різка зниження функції нирок	15 - <30 (не потребують діалізу)	5мг (10 мл сиропу) 1 раз на 3 доби
Термінальна стадія ниркової недостатності	<15 (потрібне лікування діалізом)	Протипоказано

Дітям із порушеннями функції нирок дозу препарату слід коригувати індивідуально з урахуванням ниркового кліренсу пацієнта та його маси тіла.

Специфічних даних щодо застосування препарату дітям з порушеннями функції нирок немає.

Печінкова недостатність.

Пацієнтам із винятково печінковою недостатністю корекція режиму дозування не потрібна. Пацієнтам із печінковою та нирковою недостатністю необхідно коригувати режим дозування відповідно до наведеної вище таблиці.

Діти

Діти віком від 6 до 12 років: рекомендована добова доза – 5 мг (10 мл сиропу) 1 раз на добу.

Діти віком від 2 до 6 років: рекомендована добова доза – 2,5 мг розподілена на 2 прийоми по 1,25 мг (2,5 мл сиропу 2 рази на добу).

Тривалість застосування.

Пацієнтів із періодичним алергічним ринітом (тривалість прояву симптомів захворювання становить менше ніж 4 доби на тиждень або менше ніж 4 тижні на рік) слід лікувати відповідно до перебігу захворювання та анамнезу: лікування можна припинити, якщо симптоми зникнуть, та можна відновити знову при повторному виникненні симптомів. У разі стійкого алергічного риніту (тривалість прояву симптомів захворювання становить більш ніж 4 доби на тиждень або більше ніж 4 тижні на 1 рік) у період контакту з алергенами пацієнту може бути запропонована постійна терапія. Існує клінічний досвід застосування левоцетиризину протягом щонайменше 6-місячного періоду лікування. При хронічних захворюваннях (хронічний алергічний риніт, хронічна кропив'янка) тривалість лікування становить до 1 року (дані доступні з клінічних досліджень при застосуванні цетиризину (рацемату)).

-

Діти.

Застосування дітям віком до 2 років не рекомендується через обмеженість даних у цій віковій категорії.

Препарат застосовувати дітям віком від 2 років.

Передозування.

Симптоми.

Симптоми передозування у дорослих можуть включати сонливість. У дітей спочатку можуть виникнути стан збудження та підвищена дратівливість, які змінюються сонливістю.

Лікування.

Специфічного антидоту до левоцетиризину немає. У випадку появи симптомів передозування рекомендується симптоматична та підтримуюча терапія. Слід розглянути необхідність промивання шлунка через короткий час після прийому препарату. Гемодіаліз для виведення левоцетиризину з організму не ефективний.

Побічні реакції.

Клінічні дослідження

Дорослі та підлітки старше 12 років.

У терапевтичних дослідженнях за участю жінок і чоловіків віком від 12 до 71 року 15,1% пацієнтів у групі левоцетиризину 5 мг мали принаймні одну побічну реакцію порівняно з 11,3% у групі плацебо. 91,6 % цих побічних реакцій були від легкого до помірного ступеня.

У терапевтичних дослідженнях частота вибуття через небажані явища становила 1,0% (9/935) при застосуванні левоцетиризину 5 мг і 1,8% (14/771) при застосуванні плацебо.

Клінічні терапевтичні дослідження левоцетиризину включали 935 пацієнтів, які отримували цей лікарський засіб у рекомендованій дозі 5 мг на добу. З цієї сукупності повідомлялося про наступну частоту побічних реакцій з частотою 1% або більше (часто: $\geq 1/100$ до $< 1/10$) при застосуванні левоцетиризину 5 мг або плацебо:

Побічної реакції	Плацебо (n =771)	Левоцетиризин 5 мг (n 935)
головний біль	25 (3.2%)	24 (2.6%)
сонливість	11 (1.4%)	49 (5.2%)
сухість у роті	12 (1.6%)	24 (2.6%)
підвищена втомлюваність	9 (1.2%)	23 (2.5%)

Нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) також повідомлялось про астенію та біль у животі.

Частота седативних побічних реакцій, таких як сонливість, втома та астенія, була загалом частіше (8,1%) при застосуванні левоцетиризину 5 мг, ніж при застосуванні плацебо (3,1%).

Діти

У двох плацебо-контрольованих дослідженнях за участю педіатричних пацієнтів у віці від 6 до 11 місяців та у віці від 1 року до 6 років 159 суб'єктів отримували левоцетиризин у дозі 1,25 мг на день протягом 2 тижнів та 1,25 мг двічі на день відповідно. При прийомі левоцетиризину або плацебо частота виникнення небажаних побічних реакцій становила 1% та вище.

Системи органів та побічні реакції	Плацебо (n=83)	Левоцетиризин (n=159)
з боку травного тракту		
діарея	0	3(1.9%)
блювання	1(1.2%)	1(0.6%)
запор	0	2(1.3%)
з боку нервової системи		
сонливість	2(2.4%)	3(1.9%)
з боку психіки		
порушення сну	0	2(1.3%)

У дітей віком від 6 до 12 років були проведені подвійні сліпі плацебо-контрольовані дослідження, в яких 243 дитини отримували 5 мг левоцетиризину на добу протягом різних

періодів від менше ніж 1 тижня до 13 тижнів. Повідомлялося про наступну частоту побічних реакцій при застосуванні левоцетиризину або плацебо з частотою 1% або більше.

Побічні реакції	Плацебо (n=240)	Левосетиризин 5mg (n=243)
головний біль	5(2.1%)	2(0.8%)
сонливість	1(0.4%)	7(2.9%)

Постмаркетинговий досвід

Частота класифікується таким чином: дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ та $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ та $< 1/100$), рідко ($\geq 1/10000$ та $< 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10000$), частота невідома (частоту не можна встановити на основі наявних даних).

З боку імунної системи: частота невідома: гіперчутливість, включаючи анафілаксію.

Порушення харчування та обміну речовин: частота невідома: підвищений апетит.

З боку нервової системи: частота невідома: сонливість, головний біль, підвищена втомлюваність, слабкість, астенія, судоми, парестезія, запаморочення, непритомність, тремор, дисгевзія.

З боку психіки: частота невідома: порушення сну, збудження, галюцинації, депресія, агресія, безсоння, суїцидальні думки, кошмарні сновидіння.

З боку органів слуху та рівноваги: частота невідома: вертиго.

З боку органів зору: частота невідома: порушення зору, нечіткість зору, окулогірація.

З боку серця: частота невідома: посилене серцебиття, тахікардія.

З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння: частота невідома: задишка.

З боку шлунково-кишкового тракту: частота невідома: діарея, блювання, запор, сухість у роті, нудота, біль у животі.

З боку печінки та жовчовивідних шляхів: частота невідома: гепатит.

З боку нирок та сечовидільної системи: частота невідома: дизурія, затримка сечі.

З боку шкіри та підшкірних тканин: частота невідома: ангіоневротичний набряк, стійкі медикаментозні висипання, свербіж, висипання, кропив'янка.

З боку скелетно-м'язової системи, сполучної тканини та кісток: частота невідома: міалгія, артралгія.

Загальні порушення та стан у місці введення: частота невідома: набряк.

Результати досліджень: частота невідома: збільшення маси тіла, відхилення функціональних печінкових проб від норми.

Опис окремих побічних реакцій

Повідомлялося про свербіж після припинення застосування левоцетиризину.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції.

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їх законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>

Термін придатності.

3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25 °С в оригінальній упаковці.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Після першого відкриття флакона препарат зберігати не більше 4 тижнів.

Упаковка.

По 60 мл або по 100 мл у флаконах із поліетилену або скла. Кожен флакон у картонній упаковці з мірною ложкою.

Категорія відпуску.

Без рецепта.

Виробник.

ТОВ «КУСУМ ФАРМ».

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

40020, Україна, Сумська область, м. Суми, вул. Скрябіна, 54.

або

Виробник.

ТОВ «ГЛЕДФАРМ ЛТД».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

40020, Україна, Сумська область, м. Суми, вул. Давидовського Григорія, 54.