ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ЦЕТЛО® ПЛЮС

(CETLO® PLUS)

Склад:

діючі речовини: dextromethorphan, levocetirizine;

1 таблетка містить: декстрометорфану гідробромід 7,5 мг, левоцетиризину дигідрохлориду 5 мг;

допоміжні речовини: крохмаль кукурудзяний, целюлоза мікрокристалічна, магнію стеарат, тальк, натрію кроскармелоза, кремнію діоксид колоїдний безводний, гіпромелоза, титану діоксид (Е171).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: круглі двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою білого кольору.

Фармакотерапевтична група.

Антигістамінні засоби для системного застосування.

Код АТХ R06A.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Комбінований лікарський засіб, терапевтична дія якого обумовлена фармакологічними властивостями компонентів, що входять до його складу.

Декстрометорфан – це неопіоїдний протикашльовий засіб. Діє на центр кашлю в довгастому мозку шляхом зменшення чутливості рецепторів до подразників з дихальних шляхів, але не пригнічує дихальний центр у довгастому мозку. Протикашльова дія декстрометорфану

еквівалентна дії кодеїну. Він не чинить аналгетичної або наркотичної дії у звичайних дозуваннях. Виявляє слабку седативну дію. У терапевтичних дозах декстрометорфан не пригнічує циліарну активність (активність війчастого епітелію).

Левоцетиризин – це активний стабільний R-енантіомер цетиризину, що належить до групи конкурентних антагоністів гістаміну. Спорідненість з H_1-гістаміновими рецепторами у левоцетиризину в 2 рази вища, ніж у цетиризину. Впливає на гістамінзалежну стадію розвитку алергічної реакції, зменшує міграцію еозинофілів, судинну проникність, обмежує вивільнення медіаторів запалення. Запобігає розвитку та полегшує перебіг алергічних реакцій, чинить антиексудативну, протинабрякову, протисвербіжну, протизапальну дії, практично не чинить антихолінергічної і антисеротонінової дії. У терапевтичних дозах практично не виявляє седативного ефекту.

Фармакокінетика.

Декстрометорфан.

Декстрометорфан добре всмоктується з травного тракту. Початок дії спостерігається через

15−30 хвилин після перорального прийому. Тривалість його дії становить приблизно 3−6 годин. Метаболізується в печінці і виводиться з організму з сечею у вигляді вихідної сполуки і деметильованих метаболітів, включаючи декстрорфан, який володіє протикашльовою активністю.

Левоцетиризин.

Фармакокінетичні параметри левоцетиризину мають лінійну залежність і майже не відрізняються від таких у цетиризину.

Абсорбція. Препарат після перорального введення швидко та інтенсивно поглинається. Ступінь всмоктування препарату не залежить від дози препарату та не змінюється з прийомом їжі, але максимальна концентрація (C_{max}) препарату зменшується та досягає свого максимального значення пізніше. Біодоступність досягає 100 %.

У 50 % хворих дія препарату розвивається через 12 хвилин після прийому одноразової дози, а у 95 % − через 0,5−1 годину. C_{max} у сироватці крові досягається через 50 хвилин після одноразового прийому всередину терапевтичної дози. Рівноважна концентрація у крові досягається після 2 днів прийому препарату. C_{max} становить 270 нг/мл після одноразового застосування і 308 нг/мл після повторного застосування у дозі 5 мг.

Розподіл. Відсутня інформація щодо розподілу препарату у тканинах людини, а також щодо проникнення левоцетиризину крізь гематоенцефалічний бар'єр. У дослідженнях найбільша концентрація зафіксована у печінці та нирках, а найнижча – у тканинах центральної нервової системи. Об'єм розподілу – 0,4 л/кг. Зв'язування з білками плазми крові − 90 %.

Біотрансформація. В організмі людини метаболізму піддається близько 14 % левоцетиризину. Процес метаболізму включає оксидацію, N- та O-деалкілування і сполучення з таурином. Деалкілування у першу чергу відбувається з участю цитохрому CYP 3A4, тоді як у процесі оксидації беруть участь чисельні 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. Зважаючи на низький ступінь метаболізму та відсутність здатності до пригнічення метаболізму, взаємодія левоцетиризину з іншими речовинами малоймовірна.

Виведення. Екскреція препарату відбувається в основному за рахунок клубочкової фільтрації та активної канальцевої секреції. Період напіввиведення препарату з плазми крові у дорослих ($T_{1/2}$) становить 7,9 1,9 години. Період напіввиведення препарату коротший у дітей молодшого віку. 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.

Очевидний кліренс левоцетиризину в організмі корелює з кліренсом креатиніну. Тому для пацієнтів із помірними та тяжкими порушеннями функцій нирок рекомендується підбирати інтервали між прийомами левоцетиризину з урахуванням кліренсу креатиніну. У разі анурії у пацієнтів з термінальною стадією захворювання нирок загальний кліренс зменшується приблизно на 80 % порівняно з загальним кліренсом в осіб без таких порушень. Кількість левоцетиризину, що виводиться під час стандартної 4-годинної процедури гемодіалізу, становила < 10 %.

Клінічні характеристики.

Показання.

Короткочасне симптоматичне лікування захворювань органів дихання та закладеності носа, що супроводжуються сухим кашлем і пов’язані з алергією.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до декстрометорфану, левоцетиризину або інших похідних піперазину, а також до інших компонентів лікарського засобу; термінальна стадія ниркової недостатності з розрахунковою швидкістю клубочкової фільтрації (рШКФ) нижче 15 мл/хв (що вимагає лікування діалізом); тяжкі порушення функцій печінки; одночасне застосування лікарського засобу разом з інгібіторами моноамінооксидази (МАО), специфічними інгібіторами зворотного захоплення серотоніну, іншими антидепресантами, препаратами для лікування хвороби Паркінсона або застосування раніше ніж через 14 днів після закінчення прийому вказаних препаратів; дихальна недостатність, бронхіальна астма, хронічні обструктивні захворювання легень, пневмонія, емфізема, пригнічення дихання, хронічний персистуючий продуктивний кашель.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Декстрометорфан.

При одночасному застосуванні декстрометорфану, що входить до складу препарату, з іншими лікарськими засобами можливі нижчезазначені взаємодії.

З аміодароном, хінідином – збільшення плазмових концентрацій декстрометорфану.

З інгібіторами МАО, препаратами для лікування хвороби Паркінсона, специфічними інгібіторами зворотного захоплення серотоніну та іншими антидепресантами – посилення

ефекту останніх; одночасне застосування препарату з вказаними лікарськими засобами протипоказано.

Слід уникати одночасного застосування препарату з антидепресантами – інгібіторами МАО фуразолідоном, прокарбазином, селегіліном, лінезолідом через підвищення ризику збудження центральної нервової системи (ЦНС), розвитку артеріальної гіпертензії та гіпертермії, серотонінового синдрому.

Засоби, що пригнічують ЦНС, включаючи психотропні, антигістамінні та протипаркінсонічні препарати, а також алкоголь при сумісному застосуванні посилюють седативний ефект лікарського засобу.

З інгібіторами ферментів CYP 2D6. Оскільки декстрометорфан метаболізується за участю ізоферментів цитохрому P450 CYP 2D6 і має виражений пресистемний метаболізм, одночасне застосування з інгібіторами ферментів CYP 2D6 може збільшити концентрацію декстрометорфану в організмі до рівня, що значно перевищує терапевтичні концентрації. Це підвищує ризик токсичного впливу декстрометорфану на пацієнта та може викликати збудження, сплутаність свідомості, тремор, безсоння, діарею та дихальну недостатність, а також збільшує ризик серотонінового синдрому. Потужними інгібіторами ферментів CYP 2D6 є флуоксетин, пароксетин, хінідин та тербінафін. При одночасному застосуванні з хінідином концентрація декстрометорфану підвищується у плазмі крові в 20 разів. Аміодарон, флекаїнід, пропафенон, сертралін, бупропіон, метадон, цинакальцет, галоперидол, перфеназин і тіоридазин також мають подібний вплив на метаболізм декстрометорфану. У разі необхідності одночасного застосування інгібіторів CYP 2D6 та декстрометорфану слід ретельно стежити за станом пацієнта і своєчасно коригувати дозу, якщо це потрібно.

З нестероїдними протизапальними засобами групи інгібіторів циклооксигенази-2 (ЦОГ-2). Коксиби, а саме целекоксиб, парекоксиб та вальдекоксиб, можуть підвищувати концентрації декстрометорфану у крові через інгібування його печінкового метаболізму. Не слід застосовувати цей лікарський засіб із грейпфрутами та грейпфрутовим соком через пригнічення ферментів CYP 2D6 та CYP 3A4 і підвищення рівнів декстрометорфану у крові.

Левоцетиризин.

Досліджень взаємодії левоцетиризину з іншими лікарськими засобами (у т. ч. з індукторами CYP 3A4) не проводилось.

Дослідження рацемічної сполуки цетиризину показали, що одночасне застосування з антипірином, псевдоефедрином, циметидином, кетоконазолом, еритроміцином, азитроміцином, гліпізидом або діазепамом не спричиняє клінічно значущих несприятливих взаємодій.

Сумісне застосування з теофіліном (400 мг/добу) знижує на 16 % загальний кліренс цетиризину (кінетика теофіліну не змінюється). Під час дослідження багаторазового введення ритонавіру (600 мг 2 рази на добу) та цетиризину (10 мг на добу) ступінь експозиції цетиризину збільшувався приблизно на 40 %, тоді як розподіл ритонавіру дещо зменшувався (-11 %) при паралельному застосуванні цетиризину.

Немає даних щодо посилення ефекту седативних засобів при застосуванні препарату у терапевтичних дозах. Проте слід уникати застосування цих лікарських засобів.

Прийом їжі не впливає на ступінь всмоктування препарату, але одночасне вживання їжі знижує швидкість його абсорбції.

Одночасне застосування цетиризину або левоцетиризину з алкоголем або іншими депресантами центральної нервової системи у чутливих пацієнтів може спричинити додаткове зниження уваги та здатності до виконання роботи.

Особливості застосування.

Не перевищувати рекомендовану дозу препарату.

Препарат застосовувати з обережністю дітям з атопічним дерматитом (через вивільнення гістаміну), пацієнтам із хронічною нирковою недостатністю (потрібна корекція режиму дозування) та пацієнтам літнього віку з нирковою недостатністю (можливе зниження клубочкової фільтрації).

При наявності у пацієнтів факторів, що провокують затримку сечі (наприклад, травми спинного мозку, гіперплазія передміхурової залози), слід брати до уваги, що левоцетиризин може збільшити ризик затримки сечі.

Застосування декстрометорфану одночасно з алкоголем та іншими засобами, що пригнічують центральну нервову систему (ЦНС), може посилити їхню пригнічувальну дію на ЦНС та підвищити токсичність.

Левоцетиризин слід з обережністю застосовувати пацієнтам з епілепсією та ризиком виникнення судом, оскільки його застосування може призвести до посилення нападу.

Антигістамінні препарати пригнічують відповідь на шкірну алергічну пробу, прийом препарату необхідно припинити за 3 дні до її проведення (період виведення).

Можлива поява свербежу після припинення застосування левоцетиризину, навіть якщо цей симптом не був наявний до початку лікування. Симптом може зникнути самостійно. У деяких випадках симптом може бути інтенсивним і може виникнути потреба у повторному лікуванні. Симптом повинен зникнути після початку повторного лікування.

Є повідомлення про випадки зловживання та залежність при застосуванні декстрометорфану. І хоча доза декстрометорфану у складі цього лікарського засобу є низькою, це необхідно враховувати при призначенні препарату дітям (див. розділ «Діти»), а також пацієнтам із обтяженим анамнезом щодо вживання наркотичних та психотропних речовин.

Декстрометорфан метаболізується у печінці ізоферментами цитохрому P450 CYP 2D6, активність якого обумовлена генетично. У близько 10 % населення планети активність цього ферменту є низькою («повільні метаболізатори»). У таких осіб, а також у пацієнтів, які застосовують лікарські засоби, що блокують CYP 2D6 (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»), можуть виникати ознаки передозування та/або тривалого впливу декстрометорфану.

Серотоніновий синдром.

Повідомлялося про серотонінергічні ефекти декстрометорфану, включаючи розвиток потенційно небезпечного для життя серотонінового синдрому, при одночасному застосуванні серотонінергічних препаратів, таких як селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну, препаратів, які погіршують метаболізм серотоніну (включаючи інгібітори моноамінооксидази та інгібітори CYP 2D6).

Симптоми серотонінового синдрому можуть включати зміни психічного стану, вегетативну нестабільність, нервово-м’язові порушення і/або шлунково-кишкові симптоми. Якщо є підозра на серотоніновий синдром, лікування слід припинити.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Препарат протипоказаний до застосування у період вагітності або годування груддю.

Фертильність

Немає клінічних даних (включаючи дослідження на тваринах) щодо впливу левоцетиризину на фертильність.

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

З огляду на можливі побічні реакції варто утримуватися від керування автотранспортом та роботи з іншими механізмами.

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

Спосіб застосування та дози.

Препарат застосовувати перорально дорослим та дітям віком від 12 років у дозі 1 таблетка 1 раз на добу. Таблетку ковтати не розжовуючи, запиваючи невеликою кількістю води, незалежно від вживання їжі. Тривалість лікування визначає лікар.

Пацієнти літнього віку.

Хворим літнього віку з нормальною функцією нирок корекція режиму дозування не потрібна.

Пацієнти з печінковою недостатністю.

Хворим із нормальною функцією нирок та печінковою недостатністю корекція режиму дозування не потрібна. Коригування дози рекомендовано пацієнтам літнього віку із порушеннями функції нирок від помірного до тяжкого ступеня (див. підрозділ «Пацієнти з порушенням функцій нирок» нижче).

Пацієнти з порушенням функцій нирок.

Хворим із порушенням функцій нирок розрахунок інтервалу застосування дози необхідно проводити індивідуально з урахуванням кліренсу креатиніну (рШКФ) відповідно до таблиці.

Корекція дози препарату для хворих із порушенням функцій нирок

Функція нирок	**Кліренс креатиніну, мл/хв**	**Доза і кількість прийомів**
Нормальна функція нирок	≥ 90	1 таб. 1 раз на добу
Порушення легкого ступеня	60 < 90	1 таб. 1 раз на добу
Порушення помірного ступеня	30 < 60	1 таб. 1 раз на 2 доби
Різке зниження функції нирок	15 < 30 (немає потреби діалізу)	1 таб. 1 раз на 3 доби
Термінальна стадія ниркової недостатності	< 15 (потрібен діаліз)	Протипоказано

Дітям із порушенням функцій нирок дозу препарату необхідно скоригувати індивідуально з урахуванням ниркового кліренсу та маси тіла.

Діти.

Препарат застосовувати дітям віком від 12 років.

У дітей можуть спостерігатися серйозні побічні ефекти у разі передозування, включаючи неврологічні розлади. Не слід перевищувати рекомендовану дозу.

Передозування.

Симптоми.

Передозування левоцетиризину може спричинити у дорослих сонливість, а у дітей – початкове збудження та підвищену дратівливість з подальшою сонливістю.

Передозування декстрометорфану може спричинити нудоту, блювання, дистонію, пригнічення центральної нервової системи, запаморочення, дизартрію, міоклонус, ністагм, сонливість, ступор, тремор, збудження, сплутаність свідомості, токсичний психоз з візуальними галюцинаціями, пригнічення дихання, кардіотоксичність (тахікардія, аномальне ЕКГ, включаючи подовження QTc), атаксію, токсичний психоз із зоровими галюцинаціями, підвищеною збудливістю. У разі надмірного передозування можуть спостерігатися такі симптоми: кома, пригнічення дихання, судоми.

Лікування.

Симптоматична та підтримуюча терапія. Невдовзі після передозування може бути ефективним промивання шлунка та застосування сорбентів. Специфічного антидоту до левоцетиризину немає. Безсимптомним пацієнтам, у яких передозування декстрометорфаном відбулося протягом останньої години, можна дати активоване вугілля. Пацієнтам, у яких прийом декстрометорфану спричинив пригнічення свідомості або кому, можна призначати налоксон в звичайних дозах, як при лікуванні передозування опіоїдів.

При розвитку судом слід застосовувати бензодіазепіни, при гіпертермії, зумовленій серотоніновим синдромом, – бензодіазепіни та зовнішні заходи охолодження.

Як антидот до декстрометорфану дітям можна застосовувати налоксон, а також інфузійну терапію.

Побічні реакції.

З боку імунної системи: реакції гіперчутливості, у тому числі анафілаксія.

З боку метаболізму та харчування: підвищений апетит.

З боку психіки: порушення сну, збудження, галюцинації, депресія, агресія, безсоння, суїцидальні думки, сплутаність свідомості, жахливі сновидіння.

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

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

З боку органів слуху та рівноваги: вертиго.

З боку серцево-судинної системи: посилене серцебиття, тахікардія.

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

З боку травного тракту: діарея, блювання, запор, сухість у роті, нудота, біль у животі.

З боку гепатобіліарної системи: гепатит.

З боку сечовидільної системи: дизурія, затримка сечі.

З боку шкіри та підшкірної клітковини: ангіоневротичний набряк, стійкі медикаментозні висипання, свербіж, висипання, кропив’янка.

З боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини: міалгія, артралгія.

Загальні порушення і зміни в місці введення: набряк.

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

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має велике значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їхнім 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 в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 10 таблеток у блістері; по 1 блістеру у картонній коробці.

По 10 таблеток у блістері; по 2 блістери у картонній коробці.

По 10 таблеток у блістері; по 3 блістери у картонній коробці.

Категорія відпуску.

Без рецепта.

Виробник.

Евертоджен Лайф Саєнсиз Лімітед/

Evertogen Life Sciences Limited.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Плот №: Ес-8, Ес-9, Ес-13/Пі та Ес-14/Пі Ті Ес Ай Ай Сі, Фарма Ес І Зет, Грін Індастріал Парк, Полепаллі (Ві), Єдчерла (Ем), Махабубнагар, Телангана, ІН-509 301, Індія /

Plot No: S-8, S-9, S-13/P & S-14/P TSIIC, Pharma SEZ, Green Industrial Park, Polepally (V), Jadcherla (M), Mahabubnagar, Telangana, IN-509 301, India.