ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ЦЕТРИЛЕВ

(CETRILEV)

Склад:

діюча речовина: левоцетиризин;

1 таблетка містить левоцетиризину дигідрохлориду 5 мг;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, лактози моногідрат, натрію кроскармелоза, тальк, магнію стеарат, гіпромелоза, кремнію діоксид колоїдний безводний, повідон К-30, титану діоксид (Е 171), поліетиленгліколь 400, лак хіноліновий жовтий (Е 104).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: круглі двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, жовтого кольору, гладкі з обох боків.

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 гістаміну. Фармакологічна дія зумовлена блокуванням H_1-гістамінових рецепторів. Спорідненість до H_1-гістамінових рецепторів у левоцетиризину у 2 рази вища, ніж у цетиризину. Впливає на гістамінзалежну стадію розвитку алергійної реакції, зменшує міграцію еозинофілів, судинну проникність, обмежує вивільнення медіаторів запалення. Попереджає розвиток та полегшує перебіг алергійних реакцій, чинить антиексудативну, протисвербіжну, протизапальну дію, майже не чинить антихолінергічної та антисеротонінової дії. У терапевтичних дозах майже не виявляє седативного ефекту.

Фармакокінетика.

Фармакокінетичні параметри левоцетиризину мають лінійну залежність та не залежать від дози та часу, також мають низьку варіабельність у різних пацієнтів. Фармакокінетичний профіль при введенні єдиного енантіомера такий самий, як і при застосуванні цетиризину. В

процесі абсорбції або виведення хіральна інверсія не спостерігається.

Абсорбція. Препарат після перорального застосування швидко та інтенсивно поглинається. Ступінь всмоктування препарату не залежить від дози препарату та не змінюється з вживанням 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 внутрішньо терапевтичної дози. Рівноважна концентрація у крові досягається після двох днів прийому препарату. C_{max} становить 270 нг/мл після одноразового застосування і 308 нг/мл – після повторного застосування у дозі 5 мг відповідно.

Розподіл. Відсутня інформація щодо розподілу препарату у тканинах людини, а також щодо проникнення левоцетиризину крізь гематоенцефалічний бар'єр. У дослідженнях на тваринах 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 приблизно 14 % левоцетиризину. Процес метаболізму включає оксидацію, N- та O-деалкілування і сполучення з таурином. Деалкілування відбувається насамперед за участю цитохрому CYP 3A4, тоді як у процесі оксидації 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. Враховуючи низький ступінь метаболізму та відсутність здатності до пригнічення метаболізму, взаємодія левоцетиризину з іншими речовинами (і навпаки) малоймовірна.

Виведення. Екскреція препарату відбувається двома шляхами — за рахунок клубочкової фільтрації та за рахунок 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 маленьких дітей. Загальний кліренс у дорослих – 0,63 мл/хв/кг. Виведення левоцетиризину та його метаболітів з організму відбувається в основному із сечею (виводиться у середньому 85,4 % введеної дози препарату). Із фекаліями виводиться лише 12,9 % застосованої дози препарату.

Особливі популяції

Порушення функції нирок

Очевидний кліренс левоцетиризину для організму корелює з кліренсом креатиніну. Тому пацієнтам із помірними та тяжкими порушеннями функції нирок рекомендується підбирати інтервали між прийомами левоцетиризину з урахуванням кліренсу креатиніну. При анурії при кінцевій термінальній стадії захворювання нирок загальний кліренс організму пацієнтів, порівняно із загальним кліренсом організму в осіб без таких порушень, зменшується приблизно на 80 %. Кількість левоцетиризину, що виводиться під час стандартної 4-годинної процедури гемодіалізу, становила < 10 %.

Клінічні характеристики.

Показання.

Симптоматичне лікування сезонного алергічного риніту (у тому числі цілорічного алергічного риніту) та хронічної ідіопатичної кропив’янки.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до левоцетиризину, цетиризину, гідроксизину, до будь-яких інших похідних піперазину або до будь-якої іншої допоміжної речовини препарату.

Рідкісні спадкові захворювання непереносимості галактози, лактазна недостатність або порушення засвоєння глюкози і галактози.

Пацієнти з термінальною стадією ниркової недостатності з розрахунковою швидкістю клубочкової фільтрації (рШКФ) нижче 15 мл/хв (що вимагають лікування діалізом).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Дослідження з левоцетиризином щодо взаємодії (включаючи дослідження з індукторами CYP3A4) не проводилися. Дослідження з цетиризином (з’єднання рацемату) показали, що одночасне застосування з антипірином, азитроміцином, циметидином, діазепамом, еритроміцином, гліпізидом, кетоконазолом або псевдоефедрином не чинить клінічно значущих несприятливих взаємодій. При сумісному застосуванні з теофіліном (400 мг на добу) у дослідженні багаторазового застосування спостерігалося невелике зниження (на 16 %) кліренсу цетиризину (розподіл теофіліну не змінювався). При дослідженні 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 змінювався (-11 %) до паралельного застосування цетиризину.

Немає даних щодо посилення ефекту седативних засобів при застосуванні у терапевтичних дозах. Але слід уникати застосування седативних засобів під час прийому препарату.

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

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

Особливості застосування.

З обережністю слід застосовувати препарат пацієнтам із хронічною нирковою недостатністю (потрібна корекція режиму дозування); пацієнтам літнього віку із нирковою недостатністю (можливе зниження клубочкової фільтрації). Під час застосування препарату слід утримуватися від вживання алкоголю (див.розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Призначаючи препарат за наявності у пацієнтів певних факторів, що провокують затримку сечі (наприклад, травми спинного мозку, гіперплазія передміхурової залози), необхідно бути

обережними, оскільки левоцетиризин може збільшити ризик затримки сечі.

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

Антигістамінні препарати пригнічують шкірну алергічну пробу, тому перед її проведенням прийом препарату необхідно припинити за 3 дні до дослідження (період виведення).

Свербіж може з’явитися після припинення застосування левоцетиризину, навіть якщо ці симптоми не були наявні до початку лікування. Симптоми можуть зникнути самостійно. У деяких випадках симптоми можуть бути інтенсивними і може знадобитися повторне застосування лікування після його припинення. Тільки у разі зникнення симптомів можна повторно розпочати лікування.

Препарат у вигляді таблеток не застосовувати дітям віком до 6 років, оскільки при застосуванні цієї лікарської форми не можна проводити необхідну корекцію режиму дозування. Даній категорії пацієнтів рекомендується застосування левоцетиризину у лікарський формі, придатній для застосування у педіатрії.

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

Було 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 дослідження не виявили жодних доказів того, що левоцетиризин у рекомендованій дозі погіршує психічну пильність, реакційну здатність або здатність керувати транспортними засобами.

Тим не менше, деякі пацієнти можуть відчувати сонливість, стомлюваність та астенію при терапії левоцетиризином. Отже, пацієнти, які мають намір керувати автомобілем, займатися потенційно небезпечною діяльністю або експлуатувати машини, повинні враховувати свою реакцію на лікарський засіб.

Спосіб застосування та дози.

Препарат призначають дорослим та дітям віком від 12 років.

Рекомендовані дози:

Дорослі та підлітки віком від 12 років: добова доза становить 5 мг (1 таблетка) 1 раз на добу.

Пацієнти літнього віку

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

Пацієнти з нирковою недостатністю

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

Корекція дози препарату для хворих із порушеннями функції нирок

Група	рШКФ, мл/хв	Доза та кількість прийомів
Нормальна функція нирок	≥ 90	1 таблетка 1 раз на добу
Порушення легкого ступеня	60 – < 90	1 таблетка 1 раз на добу
Порушення помірного ступеня	30 – < 60	1 таблетка 1 раз на 2 доби
Різке зниження функції нирок	15 – < 30 (не потребують діалізу)	≠1 таблетка 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.

Пацієнти з печінковою недостатністю

Хворим із печінковою недостатністю корекція режиму дозування не потрібна. Хворим із печінковою та нирковою недостатністю коригувати режим дозування слід відповідно до

наведеної вище таблиці.

Педіатрична популяція

Діти віком від 6 до 12 років: рекомендована добова доза – 5 мг (1 таблетка).

Для дітей віком від 2 до 6 років неможливо коригувати дози препарату в даній лікарській формі. Рекомендовано застосування левоцетиризину в лікарський формі, придатній для використання у педіатрії.

Спосіб застосування

Препарат приймають внутрішньо, незалежно від вживання їжі. Таблетку необхідно ковтати цілою, запиваючи невеликою кількістю води. Рекомендовано застосовувати добову дозу в один прийом.

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 препарату у вигляді таблеток не рекомендується дітям віком до 6 років, оскільки ця лікарська форма не дає змоги проводити необхідну корекцію режиму дозування. Даній категорії пацієнтів рекомендується застосування левоцетиризину в іншій лікарській формі, придатній для застосування у педіатрії.

Передозування.

Симптоми. Симптоми передозування можуть включати сонливість у дорослих та нервове збудження і неспокій у дітей, що змінюється сонливістю.

Лікування. Специфічного антидоту до левоцетиризину немає. У разі появи симптомів передозування рекомендується симптоматична та підтримуюча терапія. Слід розглянути необхідність промивання шлунка через короткий час після застосування 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: ≥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 (≥ 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%).

Педіатрична популяція

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)	Левоцетиризин 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 (≥ 1/10), часто (≥ 1/100 та < 1/10), нечасто (≥ 1/1000 та < 1/100), рідко (≥ 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, у тому числі анафілаксія.

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 серця: посилене серцебиття, тахікардія.

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

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

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

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

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 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.

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

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

Опис окремих побічних реакцій

Повідомлялося про свербіж після припинення застосування левоцетиризину.

Термін придатності.

2 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 30 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 10 таблеток у блістері; по 1, по 3 або по 10 блістерів у картонній коробці.

По 10 таблеток у блістері; по 1 блістеру у картонній коробці, по 10 картонних коробок у картонній коробці №100 (10х1х10).

На блістері знаходиться голографічна смужка з назвою заводу виробника.

Категорія відпуску. Без рецепта.

Виробник. ФДС Лімітед.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження діяльності.

Л-121Б, Фейз III/А, Верна Індастріал Істейт, Верна, Салсет, Гоа - 403 722, Індія.