

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ЛАЗИН

(LAzine)

Склад:

діюча речовина: левоцетиризин (levocetirizine);

1 таблетка містить левоцетиризину дигідрохлориду 5 мг;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, кремнію діоксид колоїдний безводний, лактози моногідрат, магнію стеарат, OpadryWhite YS-1-7003 (гіпромелоза (E 464), титану діоксид (E 171), полісорбат, макрогол 400).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки, вкриті плівковою оболонкою, білого кольору, круглої форми, двоопуклі, з рискою, з написом «Н» з одного боку та «161» – з іншого.

Фармакотерапевтична група.

Антигістамінні засоби для системного застосування. Похідні піперазину.

Код АТХ R06A E09.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Левоцетиризин, R-енантіомер цетиризину, є потужним і селективним антагоністом периферичних H₁-рецепторів. Фармакологічна дія зумовлена блокуванням H₁-гістамінових рецепторів. Після одноразового застосування левоцетиризин виявляє захоплення рецепторів на 90 % протягом 4 годин і 57 % через 24 години. Спорідненість до H₁-гістамінових рецепторів у левоцетиризину у 2 рази вище, 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.

Фармакокінетика левоцетиризину лінійна, з незалежною від дози та часу низькою мінливістю між суб'єктами. Фармакокінетичний профіль однаковий, якщо вводити як окремий енантіомер або якщо вводити цетиризин. При процесі абсорбції та виведення не відбувається хіральна інверсія.

Абсорбція. Левоцетиризин після перорального застосування швидко та інтенсивно поглинається. У дорослих максимальна концентрація у плазмі крові (C_{\max}) досягається через 0,9 години після прийому дози. Сталий стан досягається через два дні. C_{\max} зазвичай становить 270 нг/мл і 308 нг/мл після одноразового і повторного прийому 5 мг 1 раз на добу відповідно. Ступінь поглинання не залежить від дози і не змінюється з їжею, але C_{\max} зменшується і затримується.

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. У людей зв'язування левоцетиризину з білками плазми крові становить 90 %. Розподіл левоцетиризину обмежувальний, оскільки об'єм розподілу становить 0,4 л/кг.

Біотрансформація. Ступінь метаболізму левоцетиризину в організмі людини становить менше 14 % дози, тому відмінності в результаті генетичного поліморфізму або супутнього прийому інгібіторів ферментів, як очікується, будуть незначними. Процес метаболізму включає ароматичне окиснення, N- і O-деалкілування і кон'югацію таурину. Деалкілування відбувається насамперед за участю цитохрому CYP 3A 4, тоді як ароматичне окиснення включає множинні і/або невідомі ізоформи CYP. Левоцетиризин не впливає на активність цитохромних ізоферментів 1A 2, 2C 9, 2C 19, 2D6, 2E 1, 3A 4 у концентраціях, що значно перевищують максимальні після прийняття дози 5 мг перорально. Враховуючи низький ступінь метаболізму, відсутність посилення пригнічувальної дії, взаємодія левоцетиризину з іншими речовинами малоімовірна.

Виведення. Період напіввиведення препарату з плазми крові у дорослих становить $7,9 \pm 1,9$ години. Період напіввиведення препарату коротший у маленьких дітей.

Середній загальний кліренс у дорослих становить 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. Левоцетиризин виділяється як шляхом клубочкової фільтрації, так і шляхом активної каналцевої секреції.

Особливі популяції

Ниркова недостатність

Загальний кліренс левоцетиризину корелює із кліренсом креатиніну. Тому у пацієнтів із помірними та тяжкими порушеннями функції нирок рекомендується підбирати інтервали між прийомами левоцетиризину з урахуванням кліренсу креатиніну. У разі 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 %.

Діти

При застосуванні пероральної одноразової дози 5 мг левоцетиризину у дітей віком від 6 до 11 років з масою тіла від 20 кг до 40 кг значення C_{max} та AUC приблизно у 2 рази перевищували показники для здорових дорослих добровольців у порівняльному дослідженні; загальний кліренс був на 30 % більше, а період напіввиведення – на 24 % менше у цій дитячій популяції, ніж у дорослих. Спеціальні фармакокінетичні дослідження не проводилися у педіатричних пацієнтів віком до 6 років.

Пацієнти літнього віку

Обмежені фармакокінетичні дані доступні у людей літнього віку. Після одноразового щоденного перорального прийому 30 мг левоцетиризину протягом 6 днів у пацієнтів літнього віку загальний кліренс був приблизно на 33 % нижчий, ніж у молодших дорослих пацієнтів. Показано, що розташування рацемічного цетиризину залежить від функцій нирок, а не від віку. Цей висновок буде також застосовним для левоцетиризину, оскільки левоцетирин і цетирин переважно виділяються із сечею. Тому доза левоцетиризину повинна бути скоректована відповідно до функції нирок у пацієнтів літнього віку.

Стать

Фармакокінетичні результати були оцінені щодо потенційного впливу статі. Період напіввиведення у жінок був трохи коротшим, ніж у чоловіків, однак у жінок пероральний кліренс з урахуванням маси тіла очевидно є співставним із чоловіками. Ті самі щоденні дози та інтервали дозування застосовуються для чоловіків та жінок з нормальною функцією нирок.

Раса

Вплив раси на левоцетирин не вивчений. Оскільки левоцетирин переважно виводиться нирками і відсутні важливі расові відмінності у кліренсі креатиніну, фармакокінетичні характеристики левоцетиризину, як очікується, не відрізнятимуться у пацієнтів різних рас. Відмінності у кінетиці рацемічного цетиризину, пов'язані з расою, відсутні.

Печінкова недостатність

Фармакокінетика левоцетиризину у пацієнтів із печінковою недостатністю не вивчена. Пацієнти із хронічними захворюваннями печінки (гепатоцелюлярний, холестатичний та біліарний цироз), яким давали 10 мг або 20 мг рацемічного цетиризину у вигляді одноразової дози, мали збільшений на 50 % період напіврозпаду разом зі зменшенням кліренсу на 40 % порівняно зі здоровими добровольцями.

Клінічні характеристики.

Показання.

Симптоматичне лікування сезонного алергічного риніту, у тому числі цілорічного алергічного риніту, та хронічної ідіопатичної кропив'янки у дорослих і дітей віком від 6 років.

Протипоказання.

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

термінальна стадія ниркової недостатності з розрахунковою швидкістю клубочкової фільтрації (рШКФ) нижче 15 мл/хв (що вимагає 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 (рацемат) показали, що одночасне застосування з антипірином, азитроміцином, циметидином, діазепамом, еритроміцином, гліпізидом, кетоконазолом або псевдоефедрином не чинить клінічно значущих несприятливих взаємодій. При одночасному застосуванні з теофіліном (400 мг/добу) спостерігалось невелике зниження (на 16 %) загального кліренсу левоцетиризину (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.

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

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 застосування препарату слід утримуватися від вживання алкоголю.

Призначаючи препарат пацієнту, необхідно звернути увагу на наявність певних факторів, що провокують затримку сечі (наприклад, травми спинного мозку, гіперплазія передміхурової залози), оскільки левоцетиризин збільшує ризик затримки сечі.

З обережністю слід приймати препарат пацієнтам з епілепсією та пацієнтам, які мають ризик виникнення судом, оскільки левоцетиризин може призвести до посилення нападу.

Реакція на алергічні тести шкіри інгібується антигістамінами, і перед їх виконанням потрібен період виведення (3 дні).

Пацієнти з рідкісними спадковими формами непереносимості галактози, тотальним дефіцитом лактази Лаппа або мальабсорбції глюкозо-галактози не повинні приймати цей препарат.

При припиненні застосування левоцетиризину може з'явитися свербіж, навіть якщо його не було до початку лікування. Симптоми можуть виникати спонтанно. У деяких випадках

симптоми можуть бути інтенсивними та вимагати відновлення лікування. Симптоми повинні зникнути при відновленні лікування.

Педіатрична популяція

Препарат у вигляді таблеток не рекомендується дітям віком до 6 років, оскільки ця лікарська форма не дає змоги проводити необхідну корекцію режиму дозування. Рекомендується застосування левоцетиризину у лікарській формі, придатній для застосування у педіатрії.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Не існує даних або кількість даних обмежена (менше 300 результатів вагітності) про застосування левоцетиризину вагітним жінкам. Проте для цетиризину, рацемату левоцетиризину, велика кількість даних (понад 1000 результатів вагітності) у вагітних жінок свідчить про відсутність мальформативної або фето-неонатальної токсичності. Дослідження на тваринах не демонструють прямого або непрямого шкідливого впливу на вагітність, розвиток ембріона/плода, пологи або постнатальний розвиток.

У разі необхідності можна розглянути можливість застосування левоцетиризину під час вагітності.

Період годування груддю

Показано, що цетиризин, рацемат левоцетиризину, виводиться в організм людини. Отже, є вірогідним проникнення левоцетиризину у грудне молоко. Побічні реакції, пов'язані з левоцетиризином, можуть спостерігатися у грудних дітей. Тому слід бути обережними при призначенні левоцетиризину жінкам, які годують груддю.

Фертильність

Для левоцетиризину клінічні дані відсутні.

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.

Рекомендовані дози

Препарат призначають дорослим та дітям віком від 6 років внутрішньо у добовій дозі 5 мг 1 раз на добу.

Пацієнти літнього віку

Регулювання дози рекомендується пацієнтам літнього віку із помірними або тяжкими порушеннями функції нирок (див. «Ниркова недостатність»).

Ниркова недостатність

Інтервали дозування повинні бути індивідуалізовані відповідно до функції нирок (рШКФ – розрахункова швидкість клубочкової фільтрації) (див. таблицю 1 та відкорегуйте дозу, як зазначено).

Таблиця 1

Регулювання дозування для пацієнтів із порушеннями функції нирок

Група	рШКФ, мл/хв	Доза й 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 та маси тіла. Немає специфічних даних про дітей із порушеннями функції нирок.

Печінкова недостатність

Хворим із печінковою недостатністю корекція режиму дозування не потрібна. Хворим із печінковою та нирковою недостатністю коригувати режим дозування слід відповідно до таблиці 1.

Педіатрична популяція

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

Препарат у вигляді таблеток не застосовувати дітям віком від 2 до 6 років, оскільки ця лікарська форма не дає змоги проводити необхідну корекцію режиму дозування. Для цієї категорії пацієнтів рекомендується застосування левоцетиризину у лікарській формі, придатній для застосування у педіатрії.

Спосіб застосування

Приймають таблетку внутрішньо, ковтають цілою, запиваючи рідиною, незалежно від вживання їжі. Рекомендовано застосовувати добову дозу за один прийом.

Тривалість застосування. Пацієнтів із періодичним алергічним ринітом (тривалість симптомів захворювання становить менше 4 днів на тиждень або менше 4 тижнів) слід лікувати відповідно до захворювання та анамнезу; лікування можна припинити, якщо симптоми зникнуть, та можна відновити знову при повторному виникненні симптомів. У разі стійкого алергічного риніту (тривалість симптомів захворювання становить більше 4 днів на тиждень або більше 4 тижнів) у період контакту з алергенами пацієнту може бути запропонована постійна терапія. При хронічних захворюваннях (хронічний алергічний риніт, хронічна кропив'янка) тривалість лікування становить до 1 року (дані доступні з клінічних досліджень при застосуванні рацемату).

Діти.

Препарат у вигляді таблеток не застосовувати дітям віком до 6 років, оскільки ця лікарська форма не дає змоги проводити необхідну корекцію режиму дозування. Для цієї категорії пацієнтів рекомендується призначати левоцетиризин у лікарській формі, придатній для застосування у педіатрії.

Передозування.

Симптоми передозування: можуть включати сонливість у дорослих; у дітей можуть спочатку виникати збудження та неспокій, потім сонливість.

Лікування. У разі появи симптомів передозування рекомендується симптоматична та підтримувальна терапія. Слід розглянути необхідність промивання шлунка через короткий час після застосування препарату. Специфічного антидоту немає. Гемодіаліз для виведення левоцетиризину з організму не ефективний.

Побічні реакції.

Клінічні дослідження

Дорослі та діти віком від 12 років

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

У терапевтичних дослідженнях частота вибуття через побічні реакції становила 1,0 % (9/935) при застосуванні левоцетиризину в дозі 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. У цих дослідженнях повідомлялося про нижчезазначені побічні реакції, що виникали з частотою 1 % або більше (часто: $\geq 1/100$ до $< 1/10$) при застосуванні левоцетиризину 5 мг або плацебо (див. таблицю 2).

Побічні 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 вищою (8,1 %) при застосуванні левоцетиризину у дозі 5 мг, ніж при застосуванні плацебо (3,1 %).

Педіатрична популяція

У двох плацебо-контрольованих дослідженнях за участю педіатричних пацієнтів віком від 6 до 11 місяців та віком від 1 року до 6 років 159 пацієнтів отримували левоцетиризин у дозі 1,25 мг на добу протягом 2 тижнів та 1,25 мг 2 рази на добу відповідно. При прийомі левоцетиризину або плацебо частота виникнення небажаних побічних реакцій становила 1 % та вище (див. таблицю 3).

Таблиця 3

Системи органів та побічні реакції	Плацебо (n = 83)	Левоцетиризин (n = 159)
<i>З боку травного тракту</i>		
діарея	0	3 (1,9 %)
блювання	1 (1,2 %)	1 (0,6 %)
запор	0	2 (1,3 %)
<i>З боку нервової системи</i>		
сонливість	2 (2,4 %)	3 (1,9 %)
<i>З боку психіки</i>		
порушення сну	0	2 (1,3 %)

За участю дітей віком від 6 до 12 років було проведено подвійно 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 нижчезазначені побічні реакції, які при застосуванні левоцетиризину або плацебо виникали з частотою 1 % або більше (див. таблицю 4).

Таблиця 4

Побічні реакції	Плацебо (n = 240)	Левоцетиризин, 5 мг (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: гіперчутливість, у тому числі анафілаксія.

Порушення харчування та обміну речовин: підвищений апетит.

З боку психіки: агресія, збудження, галюцинація, депресія, безсоння, суїцидальні думки, жахливі сновидіння.

З боку нервової системи: судоми, парестезії, запаморочення, непритомність, тремор, дисгевзія.

З боку органів слуху та рівноваги: вертиго.

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

З боку серця: посилене серцебиття, тахікардія.

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

З боку шлунково-кишкового тракту: нудота, блювання, діарея.

З боку печінки та жовчовивідних шляхів: гепатит.

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

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

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

Загальні порушення та стан у місці введення: набряк.

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

Опис вибраних побічних реакцій

Після припинення прийому левоцетиризину повідомляли про свербіж.

Повідомлення щодо підозрюваних побічних реакцій

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 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 у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 10 таблеток у блістері, по 1 або 3 блістери в картонній коробці.

Категорія відпуску. Без рецепта.

Виробник.

Гетеро Лабз Лімітед, Індія/ Hetero Labs Limited, India.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Юніт ІІІ, Формулейшн Плот № 22 - 110 ІДА, Джидіметла, Хайдерабад, 500 055
Телангана, Індія.

Unit III, Formulation Plot No 22 - 110 IDA, Jeedimetla, Hyderabad, 500 055 Telangana, India.