

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ЛЕВОСЕТИЛ
(LEVOSETIL)

Склад:

діюча речовина: левоцетиризин;

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить левоцетиризину дигідрохлориду 5 мг;

допоміжні речовини: лактоза, моногідрат; целюлоза мікрокристалічна; кремнію діоксид колоїдний безводний; магнію стеарат;

плівкове покриття: Opadry® White Y-1-7000 (гіпромелоза; титану діоксид (E 171); макрогол).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: овальні двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою білого або майже білого кольору.

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 H₁-гістамінових рецепторів. Спорідненість із H₁-гістаміновими рецепторами у левоцетиризину у 2 рази вища, ніж у цетиризину. Впливає на гістамінзалежну стадію розвитку алергічної реакції, зменшує міграцію еозинофілів, судинну проникність, обмежує вивільнення медіаторів запалення. Попереджає розвиток та пригнічує перебіг алергічних реакцій, чинить

антиексудативну, протисвербіжну, протизапальну дію, майже не чинить антихолінергічної та антисеротонінової дії.

Фармакокінетика.

Фармакокінетичні параметри левоцетиризину мають лінійну залежність та не залежать від дози та часу і мають низьку варіабельність у різних пацієнтів. Фармакокінетичний профіль при введенні єдиного енантіомера такий самий, як і при застосуванні цетиризину. У процесі абсорбції або виведення не спостерігається хіральної інверсії.

Абсорбція

Після перорального застосування левоцетиризин швидко та інтенсивно абсорбується. Ступінь всмоктування не залежить від дози та не змінюється із вживанням їжі, але максимальна концентрація ($C_{\max}$) левоцетиризину зменшується та досягається пізніше. Біодоступність становить 100 %. Дія левоцетиризину розвивається через 12 хвилин після прийому одноразової дози у 50 % пацієнтів, а через 0,5–1 годину — у 95 %. У дорослих пацієнтів $C_{\max}$ у плазмі крові досягається через 50 хвилин після одноразового перорального прийому терапевтичної дози. Рівноважна концентрація у крові досягається після 2 днів прийому. $C_{\max}$ становить 270 нг/мл після одноразового застосування і 308 нг/мл після повторного застосування дози 5 мг 1 раз на добу.

Розподіл

Відсутня інформація щодо розподілу левоцетиризину 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. Розподіл левоцетиризину обмежений, тому що об'єм розподілу становить 0,4 л/кг. Зв'язування з білками плазми крові людини — 90 %.

Метаболізм

В організмі людини рівень метаболізму становить менше 14 % від дози левоцетиризину, тому відмінність у результаті генетичного поліморфізму або супутнього прийому ферментних інгібіторів, як очікується, буде незначною. Процес метаболізму включає ароматичну оксидацію, N- та O-деалкілування і сполучення з таурином. Деалкілування відбувається насамперед з участю цитохрому CYP 3A4, тоді як у процесі ароматичної 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. З огляду на низький ступінь метаболізму та відсутність здатності до пригнічення метаболізму взаємодія левоцетиризину з іншими речовинами (і навпаки) малоймовірна.

Виведення

Екскреція левоцетиризину відбувається двома шляхами: за рахунок клубочкової фільтрації та активної каналцевої секреції. Період напіввиведення з плазми крові ($T_{1/2}$) у дорослих становить 7,9 ± 1,9 години. $T_{1/2}$ 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). З фекаліями виводиться лише 12,9 % застосованої дози.

Особливі популяції

Пацієнти із порушеннями функції нирок

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

Клінічні характеристики.

Показання.

Симптоматичне лікування алергічного риніту (у тому числі цілорічного алергічного риніту) та кропив'янки.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до левоцетиризину, цетиризину, гідроксизину, до будь-яких інших похідних піперазину або до інших компонентів лікарського засобу.

Термінальна стадія ниркової недостатності (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) < 15 мл/хв), що потребує діалізу.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Дослідження взаємодії левоцетиризину (у т.ч. з індукторами CYP3A4) не проводили. Дослідження взаємодії цетиризину (сполука рацемату) показали, що одночасне застосування з антипірином, азитроміцином, циметидином, діазепамом, еритроміцином, гліпізидом, кетоконазолом або псевдоефедрином не проявляє клінічно значущих несприятливих ефектів.

При одночасному застосуванні з теофіліном (400 мг на добу) у дослідженні багаторазового застосування спостерігалось невелике зниження (на 16 %) кліренсу цетиризину (розподіл теофіліну не змінювався).

При дослідженні багаторазового застосування ритонавіру (600 мг 2 рази на добу) та цетиризину (10 мг на добу) експозиція цетиризину збільшувалася приблизно на 40 %, тоді як розподіл ритонавіру дещо змінювався (– 11 %).

Вживання їжі не впливає на ступінь всмоктування левоцетиризину, 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.

Під час застосування лікарського засобу слід дотримуватися обережності у разі вживання алкоголю (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

При застосуванні лікарського засобу пацієнтам із факторами, що провокують затримку сечі (наприклад, травми спинного мозку, гіперплазія передміхурової залози), слід брати до уваги, що левоцетиризин збільшує ризик затримки сечі.

Лікарський засіб 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, тому застосування лікарського засобу слід припинити за 3 дні до її проведення (період виведення).

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

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

Лікарський засіб містить лактозу, тому його не слід застосовувати пацієнтам із рідкісними спадковими формами непереносимості галактози, недостатністю лактази або синдромом глюкозо-галактозної мальабсорбції.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність.

Дані про застосування левоцетиризину вагітним жінкам відсутні або обмежені (менше 300 результатів вагітності). Однак щодо цетиризину, рацемату левоцетиризину, великий обсяг даних (більше 1000 результатів вагітності) щодо вагітних жінок вказує на відсутність каліцтв або токсичності для плода/новонародженого. Дослідження на тваринах не вказують на прямий або непрямий шкідливий вплив на вагітність, розвиток ембріона/плода, пологи або постнатальний розвиток. При необхідності можна розглянути можливість застосування лікарського засобу у період вагітності.

Період годування груддю.

Доведено, 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, які перебувають на грудному годуванні. У період годування груддю лікарський засіб слід застосовувати з обережністю.

Фертильність.

Немає клінічних даних (включаючи дослідження на тваринах) 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 при рекомендованій дозі погіршує психічну пильність, реакційну здатність або здатність керувати автотранспортом.

Однак деякі пацієнти можуть відчувати сонливість, втому та астенію під час лікування левоцетиризином. Тому пацієнти, які мають намір керувати автотранспортом або іншими механізмами, повинні враховувати свою реакцію на лікарський засіб.

Спосіб застосування та дози.

Лікарський засіб призначений для перорального застосування. Таблетку необхідно ковтати цілою, запиваючи невеликою кількістю води, незалежно від вживання їжі. Рекомендовано застосовувати добову дозу за 1 прийом.

Дорослі та діти віком від 12 років

Рекомендована добова доза становить 5 мг (1 таблетка) 1 раз на добу.

Пацієнти літнього віку

Пацієнтам літнього віку з нормальною функцією нирок корекція дози не потрібна.

Коригування дози рекомендовано пацієнтам літнього віку із порушеннями функції нирок від помірного до тяжкого ступеня (див. розділ «Пацієнти з нирковою недостатністю»).

Пацієнти з нирковою недостатністю

Пацієнтам із порушеннями функції нирок розрахунок дози необхідно проводити з урахуванням ступеня порушення функції нирок (показника ШКФ) відповідно до таблиці нижче.

Корекція дози левоцетиризину для пацієнтів із порушеннями функції нирок

Функція нирок	ШКФ (мл/хв)	Доза та кількість прийомів
Нормальна функція нирок	≥ 90	5 мг 1 раз на добу
Порушення легкого ступеня	$60 - < 90$	5 мг 1 раз на добу
Порушення помірного ступеня	$30 - < 60$	5 мг 1 раз на 2 доби
Порушення тяжкого ступеня	$15 - < 30$ не потребують діалізу	5 мг 1 раз на 3 доби
Термінальна стадія захворювання нирок	< 15 потребують діалізу	Протипоказано

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

Специфічних даних щодо застосування левоцетиризину дітям із порушеннями функції нирок немає.

Пацієнти з печінковою недостатністю

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

Педіатрична популяція

Діти віком від 6 до 12 років

Рекомендована добова доза становить 5 мг (1 таблетка) 1 раз на добу.

Діти віком від 2 до 6 років

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

Тривалість застосування

Пацієнтів із періодичним алергічним ринітом (тривалість прояву симптомів захворювання становить менше 4 днів на тиждень або менше 4 тижнів 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 більше 4 днів на тиждень або більше 4 тижнів на 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 рацемату).

Діти.

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

Передозування.

Симптоми

Симптоми передозування у дорослих можуть включати сонливість. У дітей спочатку можуть виникнути збудження і підвищена дратівливість з подальшою сонливістю.

Лікування

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

Побічні реакції.

Клінічні дослідження

Дорослі та підлітки віком від 12 років

У терапевтичних дослідженнях з 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:

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 повідомляли 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 з участю педіатричних пацієнтів віком від 6 до 11 місяців та віком від 1 року до 6 років 159 суб'єктів отримували левоцетиризин у дозі 1,25 мг на добу протягом 2 тижнів та 1,25 мг двічі на добу відповідно. При прийомі левоцетиризину або плацебо частота виникнення небажаних побічних реакцій

становила від 1 %.

Системи органів та побічні реакції	Плацебо (n=83)	Левоецетиризин (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 левоецетиризину на добу протягом різних періодів від менше ніж 1 тижня до 13 тижнів. Повідомляли про наступну частоту побічних реакцій при застосуванні левоецетиризину або плацебо з частотою від 1 %.

Побічні реакції	Плацебо (n=240)	Левоецетиризин 5mg (n=243)
головний біль	5 (2,1 %)	2 (0,8 %)
сонливість	1 (0,4 %)	7 (2,9 %)

Постмаркетинговий досвід

У післяреєстраційному періоді також повідомлялося про розвиток нижчевказаних побічних реакцій. Побічні реакції зазначені за класами систем органів, згідно з MedDRA, та за частотою: дуже часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); рідко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); дуже рідко ($< 1/10000$); частота невідома (не можна визначити за наявними даними).

З боку імунної системи:

частота невідома – підвищена чутливість, у тому числі анафілаксія.

З боку метаболізму та харчування:

частота невідома – підвищений апетит.

З боку психіки:

частота невідома – агресія, збудження, галюцинації, депресія, безсоння, суїцидальні думки, жахливі сновидіння.

З боку нервової системи:

частота невідома – судоми, парестезія, запаморочення, непритомність, тремор, дисгевзія.

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 травного тракту:

частота невідома – діарея, блювання, нудота.

З боку гепатобіліарної системи:

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.

З боку організму в цілому та реакції у місці введення:

частота невідома – набряк.

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

Опис окремих побічних реакцій

Повідомляли 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 у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

10 таблеток у блістері, 2 блістери у картонній коробці;

10 таблеток у блістері, 3 блістери у картонній коробці;

10 таблеток у блістері, 4 блістери у картонній коробці.

Категорія відпуску.

Без рецепта.

Виробник.

УОРЛД МЕДИЦИН ІЛАЧ САН. ВЕ ТІДЖ. А.Ш./

WORLD MEDICINE ILAC SAN. VE TIC. A.S.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

15 Теммуз Махаллеші Джамі Йолу Джаддесі №50 Гюнешлі Багджилар/Стамбул, Туреччина/

15 Temmuz Mahallesi Cami Yolu Caddesi No:50 Gunesli Bagcilar/Istanbul, Turkey.

Заявник.

ТОВ «УОРЛД МЕДИЦИН», Україна/

WORLD MEDICINE, LLC, Ukraine.