

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 мікрочисталічна; 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 % хворих, а через 0,5–1 годину — у 95 %. У дорослих 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 менш ніж 14 % від дози левоцетиризину, тому відмінність в 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 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 левоцетиризину відбувається двома шляхами: за рахунок клубочкової фільтрації та активної канальцевої секреції. Період напіввиведення з плазми крові ($T_{1/2}$) у дорослих становить $7,9 \pm 1,9$ 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 у 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.

Тяжка форма хронічної ниркової недостатності (кліренс креатиніну < 10 мл/хв).

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

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Дослідження взаємодії левоцетиризину (у т.ч. з індукторами CYP3A4) не проводилися. Дослідження взаємодії цетиризину (сполука рацемату) показали, що одночасне застосування з антипірином, азитроміцином, циметидином, діазепамом, еритроміцином, гліпізидом, кетоконазолом або псевдоефедрином не виявляє 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 %).

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

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.

Лікарський засіб слід з обережністю застосовувати пацієнтам із хронічною нирковою недостатністю (потрібна корекція режиму дозування) та пацієнтам літнього віку з нирковою недостатністю (можливе зниження клубочкової фільтрації).

Під час застосування лікарського засобу слід утримуватися від 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 левоцетирин збільшує ризик затримки сечі.

Лікарський засіб слід з обережністю застосовувати у пацієнтів 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.

Левоцетирин 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 левоцетирин у лікарській формі, придатній для застосування у педіатрії.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Лікарський засіб протипоказаний для застосування у період вагітності.

Цетиризин проникає у грудне молоко, тому при необхідності застосування лікарського засобу годування груддю слід припинити.

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 левоцетирин при рекомендованій дозі погіршує психічну пильність, реакційну здатність або здатність керувати автотранспортом.

Однак, деякі пацієнти можуть відчувати сонливість, втому та астенію під час лікування левоцетирином. 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

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

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

Пацієнти з нирковою недостатністю

Хворим із порушеннями функції нирок розрахунок дози необхідно проводити з урахуванням ступеня порушення функції нирок (кліренсу креатиніну) відповідно до таблиці нижче.

Для цього потрібно визначити кліренс креатиніну ($КЛ_{кр}$) пацієнта у мл/хв за вмістом креатиніну в плазмі крові (мг/дл), використовуючи таку формулу:

$$КЛ_{кр} = \frac{[140 - \text{вік (роки)}] \times \text{маса тіла (кг)}}{72 \times \text{креатинін плазми крові (мг/дл)}} \quad (\times 0,85 \text{ для жінок})$$

Корекція дози левоцетиризину для хворих із порушеннями функції нирок

Функція нирок	Кліренс креатиніну, мл/хв	Доза та кількість прийомів
Нормальна функція нирок	≥ 80	5 мг 1 раз на добу
Порушення легкого ступеня	50–79	5 мг 1 раз на добу
Порушення помірного ступеня	30–49	5 мг 1 раз на 2 доби
Порушення важкого ступеня	< 30	5 мг 1 раз на 3 доби
Термінальна стадія захворювання нирок Пацієнти, які перебувають на діалізі	< 10	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

Хворим 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 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 більше ніж 4 доби на тиждень або більше ніж 4 тижні 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 підтримуюча терапія. Можна розглянути необхідність промивання шлунка через короткий час після застосування лікарського засобу. Гемодіаліз для виведення левоцетиризину з організму не ефективний.

Побічні реакції.

Повідомлялось про такі побічні реакції, які виникали під час клінічних досліджень левоцетиризину, не менш ніж у 1 % пацієнтів (часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$)) віком від 12 до 71 року:

з боку нервової системи: головний біль, сонливість;

з боку травного тракту: сухість у роті;

з боку організму в цілому: підвищена втомлюваність.

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

Повідомлялось про такі побічні реакції, які виникали під час клінічних досліджень левоцетиризину, не менш ніж у 1 % дітей віком 6 – 11 місяців та у дітей віком від 1 до 6 років:

з боку травного тракту: діарея, блювання, запор;

з боку нервової системи: сонливість;

з боку психіки: порушення сну.

Повідомлялось про такі побічні реакції, які виникали під час клінічних досліджень левоцетиризину, не менш ніж у 1 % дітей віком від 6 до 12 років:

з боку нервової системи: головний біль, сонливість.

У післяреєстраційному періоді також повідомлялося про розвиток нижчеперелічених побічних реакцій. Побічні реакції вказані 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, запор, сухість у роті, нудота, біль у животі.

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

Повідомлялось про свербіж після припинення застосування левоцетиризину.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про підозрювані побічні реакції, що виникли після реєстрації лікарського засобу, дуже важливі. Це дає змогу постійно спостерігати за балансом користь/ризик лікарського засобу. Працівників системи охорони здоров'я просять повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції через національну систему повідомлень.

Термін придатності.

3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25 °C 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 Temmuz Mahallesi Cami Yolu Caddesi №50 Güneşli Bağcılar/İstanbul, Türkiye/
15 Temmuz Mahallesi Cami Yolu Caddesi No:50 Güneşli Bağcılar/Istanbul, Turkey.

Заявник.

УОРЛД МЕДИЦИН ЛТД/
WORLD MEDICINE LTD.