

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ЦЕТЛО®
(CETLO®)

Склад:

діюча речовина: levocetirizine;

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

допоміжні речовини: натрію кроскармелоза, целюлоза мікрокристалічна, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат; плівкова оболонка Opadry white (03K58884): гіпромелоза, титану діоксид (E 171), триацетин.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

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

Фармакотерапевтична група.

Антигістамінні засоби для системного застосування. Похідні піперазину.

Код АТХ R06A E09.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Левецетиризин – це активний стабільний R-енантіомер цетиризину, що належить до групи конкурентних антагоністів гістаміну. Фармакологічна дія зумовлена блокуванням H₁-гістамінових рецепторів. Спорідненість з H₁-гістаміновими рецепторами у левоцетиризину у 2 рази вища, ніж у цетиризину. Він впливає на гістамінзалежну стадію розвитку алергічної реакції, зменшує міграцію еозинофілів, судинну проникність, обмежує вивільнення медіаторів запалення. Попереджає розвиток та послаблює прояви алергічних реакцій, чинить протинабрякову, протисвербіжну, протизапальну дію, майже не чинить антихолінергічної та антисеротонінової дії.

Фармакокінетика.

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

Абсорбція.

Препарат швидко абсорбується після перорального застосування. Ступінь всмоктування препарату не залежить від дози препарату та не змінюється з прийомом їжі, але швидкість його абсорбції знижується, максимальна концентрація (C_{max}) досягає свого максимального значення пізніше. Рівноважна концентрація у крові досягається після 2 днів прийому препарату. C_{max} у плазмі крові досягається через 50 хвилин та становить 270 нг/мл після одноразового застосування і 308 нг/мл – після повторного застосування у дозі 5 мг на добу. У 50 % хворих дія препарату розвивається через 12 хвилин після прийому одноразової дози, а у 95 % – через 0,5-1 годину. Біодоступність досягає 100 %.

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 СУР. 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 метаболізації та відсутність здатності до пригнічення інших процесів метаболізму, взаємодія левоцетиризину з іншими речовинами (і навпаки) мало ймовірна.

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 $7,9 \pm 1,9$ години. 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.

Кліренс левоцетиризину корелює з кліренсом креатиніну. Тому для пацієнтів із помірними та тяжкими порушеннями функції нирок рекомендується підбирати режим дозування левоцетиризину з урахуванням кліренсу креатиніну. У разі анурії при кінцевій термінальній стадії захворювання нирок загальний кліренс організму пацієнтів порівняно з загальним кліренсом організму в осіб без таких порушень зменшується приблизно на 80 %. Кількість левоцетиризину, що виводився 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 або до будь-яких інших похідних піперазину, або до будь-якого іншого компонента препарату.

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 левоцетиризину щодо взаємодії з іншими препаратами (у т.ч. з індукторами СУР3A4) не проводили. Дослідження рацемату цетиризину засвідчили, 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 на добу) знижує на 16 % загальний кліренс цетиризину (кінетика теофіліну не змінюється). У дослідженні багаторазового застосування 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 %) при паралельному застосуванні з цетиризином.

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

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

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.

З обережністю застосовувати пацієнтам із хронічною нирковою недостатністю (необхідна корекція режиму дозування) та пацієнтам літнього віку з нирковою недостатністю (через можливе зниження клубочкової фільтрації).

Під час застосування препарату слід утримуватися від вживання алкоголю.

Призначаючи препарат, необхідно звернути увагу на наявність у пацієнтів певних факторів, що провокують затримку сечі (таких як травми спинного мозку, гіперплазія передміхурової залози), оскільки 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.

Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль /дозу натрію, тобто практично вільний від натрію.

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.

Лікарський засіб призначений для перорального застосування.

Приймати незалежно від прийому їжі; таблетку слід ковтати не розжовуючи, запиваючи невеликою кількістю води.

Дорослі та діти віком від 12 років

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

Пацієнти літнього віку

Коригування дози рекомендовано пацієнтам літнього віку із порушеннями функції нирок від помірнього до важкого ступеня (див. розділ «Ниркова недостатність»).

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 і кількість прийомів
Нормальна функція нирок	≥ 90	1 таблетка 1 раз на добу
Порушення легкого ступеня	$60 - < 90$	1 таблетка 1 раз на добу
Порушення помірнього ступеня	$30 - < 60$	1 таблетка 1 раз на 2 доби
Різде 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 необхідно скоригувати індивідуально з урахуванням ниркового кліренсу та маси тіла.

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

Пацієнтам з печінковою недостатністю корекція режиму дозування не потрібна.

Хворим із печінковою та нирковою недостатністю необхідно 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.

Пацієнтам із періодичним алергічним ринітом (тривалість прояву симптомів захворювання становить < 4 днів на тиждень або менше 4 тижнів) слід застосовувати препарат 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 прояву симптомів захворювання становить > 4 днів на тиждень або більше 4 тижнів) у період контакту з алергенами лікар може призначити постійну терапію. 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.

Діти.

Препарат у вигляді таблеток не слід застосовувати дітям віком до 6 років, оскільки ця лікарська форма не дає змоги проводити необхідну корекцію режиму дозування. Цій категорії пацієнтів рекомендується застосовувати левоцетиризин в іншій лікарській формі, придатній для використання у педіатрії.

Передозування.

Симптоми передозування можуть включати сонливість у дорослих та початкове збудження і підвищену дратівливість з подальшою сонливістю у дітей.

Лікування. Специфічного антидоту до левоцетиризину немає. У випадку появи симптомів передозування рекомендується симптоматична та підтримуюча терапія. Слід розглянути необхідність промивання шлунка через короткий час після прийому препарату. Гемодіаліз для виведення левоцетиризину з організму не є ефективним.

Побічні реакції.

Повідомляли про побічні реакції, які виникали під час клінічних досліджень.

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

Частота седативних побічних реакцій, таких як сонливість, втома та астенія, була загалом частіше (8,1%) при застосуванні левоцетиризину 5 мг, ніж при застосуванні плацебо (3,1%).

Діти

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)
<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%)

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%)

У післяреєстраційному періоді також повідомляли про розвиток нижчезазначених 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 нервової системи: частота невідома – судоми, парестезія, запаморочення, непритомність, тремор, дисгевзія.

З боку психіки: частота невідома – порушення сну, збудження, галюцинації, депресія, агресія, безсоння, суїцидальні думки, жахливі сновидіння.

З боку серця: частота невідома – посилене серцебиття, тахікардія.

З боку органів зору: 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 імунної системи: частота невідома – гіперчутливість, у тому числі анафілаксія.

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

З боку травного тракту: частота невідома – нудота, блювання, діарея.

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

З боку кістково-м'язової системи: частота невідома – міалгія, артралгія.

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

Порушення харчування та обміну речовин: частота невідома – підвищений апетит.

Загальні порушення: 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 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. 2 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 або по 3 блістери у картонній пачці.

Категорія відпуску. Без рецепта.

Виробник.

Евертоджен Лайф Саєнсиз Лімітед/
Evertogen Life Sciences Limited.