

SAME SIZE ARTWORK
CARTON SIZE 110 mm x 25 mm x 56 mm



110 mm

Glencet



UNRESERVED AREA FOR
10 CODE & BATCH DETAILS
95 mm x 25 mm

Mfg. Date : dd/mm/yyyy
Expiry Date : dd/mm/yyyy

PE00000 VN

SPACE FOR
PHARMACODE



56 mm

25 mm

ICONGRAPHICS CODE:

PANTONE SHADE	
	PANTONE BLACK PROCESS C
	PANTONE 185 C
	PANTONE 261 C
	PANTONE Blue 072 C
	PANTONE

Supersedes
Artwork Code

PHARMACODE:

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT
Lần đầu: 08/...6/2017

24840
BS Đ
166/97

SAME SIZE ARTWORK
STRIP SIZE: 105 mm x 51 mm
REPEAT LENGTH: 34 mm
FOIL WIDTH: 220 mm

5 mm 78 mm 54 mm

Glencet Tablets
Levocetirizine Dihydrochloride Tablets 5mg

Composition:
Each film coated tablet contains:
Levocetirizine
Dihydrochloride 5 mg
Colour: Titanium Dioxide BP

Dosage: As directed by the Physician.
Store below 30°C.
Protect from moisture & light.
Keep all Medicines out of reach of children.

Mfg. Lic. No.: MNB/05/182
Manufactured by
6 glenmark
PHARMACEUTICALS LTD.
Village Khesarpura,
Baddi - Nalagarh Road, Tehsil Baddi,
Dist. Solan (H.P.) - 173 205, India
© Trade Mark
PE00100 VN

SPACE FOR PHARMACEUTICALS

Batch No. : xxxxxx
Exp. Date : dd/mm/yyyy

Batch No. : xxxxxx
Exp. Date : dd/mm/yyyy

FOIL WIDTH: 220 mm



GLENCET™

Levocetirizin dihydrochlorid

THÀNH PHẦN

Mỗi viên nén bao phim chứa: Levocetirizin dihydrochlorid 5mg
Tá dược: Microcrystallin cellulose, lactose monohydrat, colloidal silicon dioxid, magnesium stearat, Opadry White Y-1-7000, nước tinh khiết.

DẠNG BẢO CHẾ

Viên nén bao phim

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 3 vỉ x 10 viên

CHỈ ĐỊNH

Levocetirizin được chỉ định điều trị triệu chứng viêm mũi dị ứng (bao gồm viêm mũi dị ứng dai dẳng) và mày đay mạn tính vô căn.

LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG

Viên nén bao phim dùng đường uống, nuốt nguyên viên với nước và có thể uống trong hoặc ngoài bữa ăn. Khuyến cáo uống liều hàng ngày một lần.

Người lớn và thanh thiếu niên từ 12 tuổi trở lên:

Liều khuyến cáo hàng ngày là 5 mg (1 viên nén bao phim).

Người cao tuổi:

Khuyến cáo điều chỉnh liều ở người cao tuổi suy thận vừa đến nặng (xem Bệnh nhân suy thận bên dưới).

Trẻ em từ 6 đến 12 tuổi:

Liều khuyến cáo hàng ngày là 5 mg (1 viên nén bao phim).

Trẻ em từ 2 đến 6 tuổi: không thể điều chỉnh liều với viên nén bao phim. Khuyến cáo dùng công thức levocetirizin dành cho bệnh nhi.

Bệnh nhân suy thận:

Khoảng liều phải được cá thể hóa theo chức năng thận. Tham khảo bảng dưới đây và điều chỉnh liều theo chỉ định. Để sử dụng bảng liều này, cần ước tính thanh thải creatinin (CLcr) theo ml/phút cho bệnh nhân. CLcr (ml/phút) có thể được ước tính từ creatinin huyết thanh (mg/dl) sử dụng công thức sau:

$$\frac{[140 - \text{tuổi (năm)}] \times \text{trọng lượng (kg)}}{72 \times \text{creatinin huyết thanh (mg/dl)}} \quad (\times 0,85 \text{ với phụ nữ})$$

72 x creatinin huyết thanh (mg/dl)

Điều chỉnh liều cho bệnh nhân suy thận:

Nhóm	Thanh thải creatinin (ml/phút)	Liều lượng và tần suất
Bình thường	≥80	1 viên một lần/ngày
Nhẹ	50 – 79	1 viên một lần/ngày
Trung bình	30 – 49	1 viên một lần mỗi 2 ngày
Nặng	< 30	1 viên một lần mỗi 3 ngày
Bệnh thận giai đoạn cuối – Bệnh nhân đang thẩm phân	< 10	Chống chỉ định

Ở bệnh nhân nhi bị suy thận, phải chỉnh liều cho từng bệnh nhân trên cơ sở xem xét thanh thải thận của bệnh nhân và trọng lượng cơ thể. Không có dữ liệu cụ thể cho trẻ suy thận.

Bệnh nhân suy gan:

Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân chỉ có suy gan. Ở bệnh nhân suy gan và suy thận, khuyến cáo điều chỉnh liều (xem Bệnh nhân suy thận ở trên).

Khoảng thời gian dùng thuốc:

Viêm mũi dị ứng không liên tục (triệu chứng < 4 ngày/tuần hoặc kéo dài dưới 4 tuần) phải được điều trị theo bệnh và tiền sử bệnh; có thể dùng thuốc ngay khi hết triệu chứng và bắt đầu dùng lại khi triệu chứng tái xuất hiện. Trong trường hợp viêm mũi dị ứng dai dẳng (triệu chứng > 4 ngày/tuần và kéo dài hơn 4 tuần), có thể đề xuất điều trị liên tục cho bệnh nhân trong thời gian tiếp xúc dị nguyên. Đã có kinh nghiệm lâm sàng với 6 tháng điều trị bằng viên nén bao phim levocetirizin 5mg. Với mày đay mạn tính và viêm mũi dị ứng mạn tính, đã có kinh nghiệm lâm sàng lên tới 1 năm với dạng racemate.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Quá mẫn với levocetirizin, các dẫn xuất piperazin hay thành phần tá dược.

Bệnh nhân suy thận nặng với thanh thải creatinin dưới 10 ml/phút.

Bệnh nhân có vấn đề di truyền hiếm gặp về dung nạp galactose, thiếu hụt Lapp lactase hay hấp thu kém glucose-galactose không nên dùng thuốc này.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG ĐẶC BIỆT KHI SỬ DỤNG

Không khuyến cáo dùng viên nén bao phim ở trẻ em dưới 6 tuổi do dạng bào chế này không cho phép chia liều phù hợp. Khuyến cáo sử dụng công thức levocetirizin dành cho bệnh nhi.

Không khuyến cáo dùng levocetirizin cho trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ dưới 2 tuổi.

Thận trọng khi dùng đồ uống có cồn (xem Tương tác).

TƯƠNG TÁC VỚI CÁC THUỐC KHÁC VÀ CÁC DẠNG TƯƠNG TÁC KHÁC

Không có nghiên cứu tương tác được thực hiện với levocetirizin (kể cả các nghiên cứu với chất cảm ứng CYP3A4); nghiên cứu với đồng phân racemic cetirizin cho thấy không có tương tác bất lợi có ý nghĩa lâm sàng (với pseudoephedrin, cimetidin, ketoconazol, erythromycin, azithromycin, glipizid và diazepam). Đã quan sát thấy có sự giảm nhẹ thanh thải cetirizin (16%) trong một nghiên cứu đa liều với theophyllin (400mg một lần/ngày); trong khi phân bố của theophyllin không bị ảnh hưởng bởi việc dùng đồng thời cetirizin.

Mức độ hấp thu levocetirizin không bị giảm bởi thức ăn, mặc dù tốc độ hấp thu bị giảm.

Ở bệnh nhân nhạy cảm, dùng đồng thời cetirizin hoặc levocetirizin với cồn hoặc các chất ức chế thần kinh trung ương khác có thể có tác dụng lên hệ thần kinh trung ương, mặc dù đồng phân racemic cetirizin đã được chứng minh là không làm tăng tác dụng của cồn.

Ritonavir

Ritonavir tăng AUC của cetirizin trong huyết tương khoảng 42% kèm theo tăng thời gian bán thải (53%) và giảm độ thanh thải (29%) của cetirizin. Phân bố ritonavir không bị ảnh hưởng bởi việc dùng cetirizin đồng thời.

KHẢ NĂNG SINH SẢN, THAI KỲ VÀ CHO CON BÚ

Không có sẵn dữ liệu lâm sàng trên phụ nữ có thai tiếp xúc levocetirizin. Các nghiên cứu trên động vật không cho thấy tác hại trực tiếp hay gián tiếp liên quan đến việc mang thai, sự phát triển của phôi/bào thai, sinh đẻ hoặc phát triển sau sinh. Cần thận trọng khi kê đơn cho phụ nữ có thai hoặc cho con bú.

Phụ nữ nuôi con bú

Không có nghiên cứu trên động vật vào khoảng thời gian sinh và sau sinh được tiến hành với levocetirizin. Ở chuột nhắt, cetirizin làm chậm tăng cân chuột con trong thời gian cho con bú ở liều uống cho chuột mẹ khoảng 40 lần liều tối đa hàng ngày được đề nghị ở người lớn tính theo mg/m². Các nghiên cứu ở chó săn chỉ ra rằng khoảng 3% liều cetirizin được bài tiết vào sữa.

Cetirizin đã được báo cáo bài tiết qua sữa mẹ. Do levocetirizin cũng được dự kiến sẽ được bài tiết qua sữa mẹ, không khuyến cáo sử dụng levocetirizin ở các bà mẹ cho con bú.

ẢNH HƯỞNG LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC

Dữ liệu lâm sàng so sánh không cho thấy bằng chứng levocetirizin làm suy giảm sự tỉnh táo tinh thần, khả năng phản ứng hoặc khả năng lái xe ở liều khuyến cáo. Tuy nhiên, một số bệnh nhân có thể buồn ngủ, mệt mỏi và suy nhược khi điều trị với levocetirizin. Do đó, bệnh nhân dự định lái xe, tham gia các hoạt động nguy hiểm hoặc vận hành máy nên cân nhắc đáp ứng với thuốc. Ở những bệnh nhân nhạy cảm, sử dụng đồng thời với cồn hoặc các thuốc ức chế thần kinh trung ương khác có thể gây giảm thêm sự tỉnh táo và giảm khả năng hoạt động.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Trong các nghiên cứu điều trị ở phụ nữ và nam giới từ 12 đến 71 tuổi, 15,1% bệnh nhân trong nhóm levocetirizin 5mg gặp ít nhất một phản ứng có hại của thuốc so với 11,3% trong nhóm giả được. 91,6% các phản ứng có hại của thuốc này là nhẹ đến trung bình.

Trong thử nghiệm điều trị, tỉ lệ rút ra khỏi nghiên cứu do biến cố bất lợi là 1,0% (9/935) với levocetirizin 5mg và 1,8% (14/771) với giả được.

Thử nghiệm lâm sàng điều trị với levocetirizin bao gồm 935 bệnh nhân dùng thuốc ở liều khuyến cáo 5mg hàng ngày. Từ tổ hợp này, tỉ lệ gặp phản ứng có hại của thuốc sau đây đã được báo cáo ở mức 1% hoặc lớn hơn (phổ biến: >1/100, <1/10) ở nhóm levocetirizin hoặc giả được:

Thuật ngữ ưa dùng (WHOART)	Giả được (n = 771)	Levocetirizin 5 mg (n = 935)
Đau đầu	25 (3,2 %)	24 (2,6 %)
Buồn ngủ	11 (1,4 %)	49 (5,2 %)
Khô miệng	12 (1,6%)	24 (2,6%)
Mệt mỏi	9 (1,2 %)	23 (2,5 %)

Hơn nữa, đã quan sát thấy tỉ lệ gặp phản ứng có hại không phổ biến (không phổ biến: >1/1000, <1/100) như suy nhược hay đau bụng.

Tỉ lệ phản ứng có hại an thần như buồn ngủ, mệt mỏi và suy nhược đều phổ biến hơn (8,1%) ở nhóm levocetirizin 5mg so với giả được (3,1%).

Ngoài các phản ứng có hại được báo cáo trong các nghiên cứu lâm sàng và liệt kê ở trên, các phản ứng có hại sau đây cũng được báo cáo sau khi lưu hành thuốc nhưng rất hiếm.

- Rối loạn hệ miễn dịch: quá mẫn bao gồm phản vệ
- Rối loạn tâm thần: gây gỗ, lo âu
- Rối loạn hệ thần kinh: co giật
- Rối loạn thị giác: rối loạn thị lực
- Rối loạn tim: đánh trống ngực
- Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất: khó thở
- Rối loạn tiêu hóa: buồn nôn

- Rối loạn gan mật: viêm gan
- Rối loạn da và mô dưới da: phù mạch thần kinh, ban cố định do thuốc, ngứa, phát ban, mày đay
- Rối loạn cơ xương, mô liên kết và xương: đau cơ
- Xét nghiệm: tăng cân, thử nghiệm bất thường chức năng gan

QUÁ LIỀU

Triệu chứng

Các triệu chứng quá liều có thể bao gồm ngủ gà ở người lớn và bồn chồn lo âu lúc đầu rồi ngủ gà ở trẻ em.

Xử trí quá liều

Chưa có thuốc giải độc đặc hiệu cho levocetirizin.

Nếu quá liều xảy ra, điều trị triệu chứng hoặc hỗ trợ được khuyến cáo. Rửa dạ dày nên được cân nhắc sau khi dùng thời gian ngắn. Loại levocetirizin bằng thăm phân máu không có hiệu quả.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LÝ

Dược lực học

Nhóm được điều trị: kháng histamin dùng đường toàn thân, dẫn xuất piperazin, mã ATC: R06AE09.

Levocetirizin, đồng phân (R) của cetirizin, là một thuốc kháng thụ thể H1 ngoại vi tác dụng mạnh và chọn lọc.

Các nghiên cứu gắn kết tiết lộ rằng levocetirizin có ái lực cao với thụ thể H1 ở người ($K_i = 3,2 \text{ nmol/l}$).

Levocetirizin có ái lực cao gấp 2 lần so với cetirizin ($K_i = 6,3 \text{ nmol/l}$). Levocetirizin tách khỏi thụ thể H1 với thời gian bán thải 115 ± 38 phút. Sau liều đơn, levocetirizin chiếm giữ thụ thể 90% sau 4 giờ và 57% sau 24 giờ.

Các nghiên cứu dược lực học ở người tình nguyện khỏe mạnh cho thấy ở nửa liều, levocetirizin có hoạt tính như cetirizin, cả ở da và mũi.

Hoạt tính dược lực học của levocetirizin đã được nghiên cứu trong các thử nghiệm ngẫu nhiên, có kiểm chứng:

Trong một nghiên cứu so sánh tác dụng của levocetirizin 5mg, desloratadin 5mg và giả dược trên sản phù và hồng ban, điều trị bằng levocetirizin làm giảm đáng kể sự hình thành sản phù và hồng ban cao nhất trong 12 giờ đầu và kéo dài 24 giờ ($p < 0,001$) so với giả dược và desloratadin.

Trong thử nghiệm có kiểm soát giả dược, khởi phát tác dụng của levocetirizin 5mg trong việc kiểm soát các triệu chứng do phản hoa đã được quan sát thấy 1 giờ sau khi dùng thuốc trong mô hình buồng thử thách dị nguyên.

Các nghiên cứu *in vitro* (buồng Boyden và kỹ thuật lớp tế bào) cho thấy levocetirizin ức chế sự di chuyển qua nội mạc của bạch cầu ái toan gây ra bởi eotaxin qua các tế bào da và phổi. Nghiên cứu thử nghiệm dược lực học *in vivo* (kỹ thuật buồng da) cho thấy 3 tác dụng ức chế chính của levocetirizin 5mg trong 6 giờ đầu phản ứng do phản hoa, so sánh với giả dược ở 14 bệnh nhân người lớn: ức chế sự giải phóng VCAM-1, điều chỉnh tính thấm của mạch và giảm sự thu hút bạch cầu ái toan.

Hiệu quả và an toàn của levocetirizin đã được chứng minh trong một số thử nghiệm lâm sàng mù đôi, kiểm chứng với giả dược được thực hiện ở bệnh nhân người lớn bị viêm mũi dị ứng mùa, viêm mũi dị ứng quanh năm, hoặc viêm mũi dị ứng dai dẳng. Levocetirizin đã được chứng minh là cải thiện đáng kể viêm mũi dị ứng, kể cả nghẹt mũi trong một số nghiên cứu.

Một nghiên cứu lâm sàng 6 tháng ở 551 bệnh nhân người lớn (bao gồm 276 bệnh nhân được điều trị bằng levocetirizin) bị viêm mũi dị ứng dai dẳng (triệu chứng 4 ngày/tuần trong ít nhất 4 tuần liên tiếp) và nhạy

cảm với mặt bụi nhà và phần cơ cho thấy levocetirizin 5mg mạnh hơn đáng kể trên lâm sàng và có ý nghĩa thống kê so với giả dược trong việc giảm tổng điểm triệu chứng viêm mũi dị ứng trong suốt khoảng thời gian nghiên cứu mà không bị quen thuốc nhanh (tachyphylaxis). Trong suốt khoảng thời gian nghiên cứu, levocetirizin cải thiện đáng kể chất lượng cuộc sống của bệnh nhân.

Hiệu quả và an toàn của viên nén levocetirizin trên bệnh nhi đã được nghiên cứu trong hai thử nghiệm lâm sàng có kiểm chứng bao gồm bệnh nhân từ 6 đến 12 tuổi và bị viêm mũi dị ứng mùa và viêm mũi dị ứng quanh năm tương ứng. Trong cả hai thử nghiệm, levocetirizin cải thiện đáng kể triệu chứng và tăng chất lượng cuộc sống liên quan đến sức khỏe của bệnh nhân.

Trong một thử nghiệm lâm sàng có kiểm chứng giả dược bao gồm 166 bệnh nhân bị mày đay mạn tính vô căn, 85% bệnh nhân được điều trị bằng giả dược và 81 bệnh nhân điều trị bằng levocetirizin 5mg một lần/ngày trong 6 tuần. Điều trị với levocetirizin làm giảm đáng kể mức độ nặng của mày đay trong tuần đầu tiên và tổng thời gian điều trị so với giả dược. Levocetirizin cũng làm cải thiện chất lượng cuộc sống theo đánh giá bởi chỉ số chất lượng cuộc sống đa liều so với giả dược.

Mày đay mạn tính vô căn đã được nghiên cứu như mô hình cho các tình trạng mày đay. Vì sự giải phóng histamin là nguyên nhân trong các bệnh mày đay, levocetirizin cũng được mong đợi là có hiệu quả trong việc làm giảm triệu chứng của các tình trạng mày đay khác, ngoài mày đay mạn tính vô căn.

Mối liên hệ được động học/ được lực học:

Tác dụng trên các phản ứng da gây bởi histamin không cùng pha với nồng độ huyết tương. Điện tâm đồ không cho thấy tác dụng liên quan của levocetirizin trên khoảng QT.

Dược động học

Dược động học của levocetirizin tuyến tính với liều và phụ thuộc thời gian và ít biến động giữa các đối tượng. Hồ sơ dược động học là tương tự khi dùng dạng ^{đồng} phân đối hình đơn hoặc khi dùng cetirizin. Không có chuyển đổi đồng phân quang học trong quá trình hấp thu và thải trừ.

Hấp thu

Levocetirizin hấp thu nhanh và rộng rãi sau khi uống. Nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được 0,9 giờ sau khi dùng. Trạng thái ổn định đạt được sau 2 ngày. Nồng độ đỉnh điển hình tương ứng là 270 ng/ml và 308 ng/ml sau khi dùng liều đơn và lặp lại 5 mg một lần/ngày. Mức độ hấp thu phụ thuộc liều và không bị ảnh hưởng bởi thức ăn, nhưng nồng độ đỉnh thì giảm và chậm đạt được.

Phân bố

Không có sẵn dữ liệu phân bố mô ở người, cũng không có dữ liệu về sự di chuyển của levocetirizin qua hàng rào máu-não. Ở chuột cống và chó, nồng độ trong mô cao nhất tìm thấy ở gan và thận, nồng độ thấp nhất trong khoang thân kinh trung ương.

Levocetirizin gắn kết 90% với protein huyết tương. Phân bố levocetirizin hạn chế, thể tích phân bố là 0,4 l/kg.

Sinh chuyển hóa

Mức độ chuyển hóa levocetirizin ở người ít hơn 14% liều và do đó khác biệt do đa hình di truyền hay dùng đồng thời các thuốc ức chế enzym được cho là không đáng kể. Con đường chuyển hóa bao gồm oxy hóa vòng thơm, N- và O-dealkyl hóa và liên hợp taurin. Con đường dealkyl hóa chủ yếu qua trung gian CYP3A4 trong khi oxy hóa vòng thơm liên quan đến nhiều đồng phân CYP và/hoặc đồng phân CYP không xác định. Levocetirizin không ảnh hưởng đến hoạt động của các isoenzym CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 và 3A4 ở nồng độ cao hơn nồng độ đỉnh đạt được sau liều uống 5mg.

Do chuyển hóa ít và không có tiềm năng ức chế chuyển hóa, tương tác của levocetirizin với các thuốc khác hoặc ngược lại hầu như không xảy ra.

Thải trừ

Thời gian bán thải huyết tương ở người lớn là $7,9 \pm 1,9$ giờ. Tổng thanh thải toàn thân biểu kiến trung bình là 0,63 ml/phút/kg. Đường thải trừ chính của levocetirizin và các chất chuyển hóa là qua nước tiểu, chiếm trung bình 85,4% liều. Bài tiết qua phân chỉ chiếm 12,9% liều. Levocetirizin được bài tiết cả qua lọc cầu thận và bài tiết chủ động ở ống thận.

Suy thận

Thanh thải toàn thân biểu kiến của levocetirizin tương quan với thanh thải creatinin. Do đó khuyến cáo điều chỉnh khoảng liều dùng levocetirizin, dựa trên độ thanh thải creatinin ở bệnh nhân suy thận trung bình và nặng. Ở bệnh nhân bệnh thận giai đoạn cuối vô niệu, tổng thanh thải toàn thân giảm khoảng 80% so với người bình thường. Lượng levocetirizin được loại khỏi cơ thể trong quy trình thẩm phân máu chuẩn 4 giờ là <10%.

Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng

Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng không cho thấy nguy cơ đặc biệt với người dựa trên các nghiên cứu quy ước về dược lý an toàn, độc tính liều lặp lại, độc tính gen, khả năng gây ung thư, độc tính sinh sản.

HẠN DÙNG

24 tháng kể từ ngày sản xuất

THẬN TRỌNG ĐẶC BIỆT KHI BẢO QUẢN

Bảo quản dưới 30°C. Tránh ẩm và ánh sáng.

ĐỂ XA TÀM TAY TRẺ EM

ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG

NẾU CẦN THÊM THÔNG TIN XIN HỎI Ý KIẾN BÁC SĨ

THÔNG BÁO CHO BÁC SĨ NHỮNG TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN GẶP PHẢI KHI SỬ DỤNG THUỐC

SẢN XUẤT BỞI

Glenmark Pharmaceuticals Ltd.

Village Kishanpura, Baddi – Nalagarh Road, Tehsil Baddi, Distt. Solan, (H.P.) – 173 205, Ấn Độ

NGÀY XEM XÉT LẠI TỜ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG



6 TUQ. CỤC TRƯỞNG
P.TRƯỞNG PHÒNG
Nguyễn Huy Hùng

