

LEVOCETIRIZIN OD DWP 5 mg

Để xa tầm tay trẻ em
Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng



1. THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Mỗi viên nén phân tán trong miệng chứa:

Thành phần dược chất: Levocetirizin dihydroclorid 5 mg

Thành phần tá dược: Cellulose vi tinh thể 101, mannitol, crospovidon, natri citrat, sucralose, hương trái cây tổng hợp, silicon dioxid keo, magnesi stearat

2. DẠNG BÀO CHẾ

Viên nén phân tán trong miệng.

Mô tả: Viên nén tròn, màu trắng đến trắng ngà, cạnh và thành viên lành lặn.

3. CHỈ ĐỊNH

Điều trị triệu chứng viêm mũi dị ứng (kể cả viêm mũi dị ứng dai dẳng) và nổi mày đay ở người lớn và trẻ em từ 6 tuổi trở lên.

4. CÁCH DÙNG, LIỀU DÙNG

Cách dùng:

Đặt viên nén trên lưỡi để viên rã hết trước khi nuốt. Có thể uống cùng với nước, cùng hoặc không cùng thức ăn.

Nên uống thuốc ngay sau khi lấy viên ra khỏi vỉ.

Liều dùng:

Người lớn và thanh thiếu niên từ 12 tuổi trở lên

Liều khuyến cáo hàng ngày là 5 mg.

Người cao tuổi

Khuyến cáo điều chỉnh liều ở bệnh nhân cao tuổi bị suy giảm chức năng thận từ trung bình đến nặng (xem phần *Suy thận* bên dưới).

Suy thận

Khoảng cách dùng thuốc phải được điều chỉnh tùy theo chức năng thận. Tham khảo bảng dưới đây và điều chỉnh liều theo chỉ định.

Điều chỉnh liều cho bệnh nhân suy giảm chức năng thận

Mức độ	Độ thanh thải creatinin (ml/phút)	Liều dùng và tần suất
Bình thường	≥ 80	1 viên mỗi ngày
Nhẹ	50 - 79	1 viên mỗi ngày
Trung bình	30 - 49	1 viên mỗi 2 ngày
Nặng	< 30	1 viên mỗi 3 ngày
Bệnh thận giai đoạn cuối - Bệnh nhân đang thẩm phân máu	< 10	Chống chỉ định

Ở trẻ em bị suy thận, liều dùng cần được điều chỉnh tùy theo từng bệnh nhân dựa vào độ thanh thải thận và cân nặng của trẻ. Không có dữ liệu cụ thể trên trẻ bị suy thận.

Suy gan

Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân suy gan. Ở bệnh nhân vừa suy gan vừa suy thận, khuyến cáo điều chỉnh liều theo mức độ suy thận (xem phần *Suy thận* ở trên).

Trẻ em

Trẻ em từ 6 đến 12 tuổi: Liều khuyến cáo hàng ngày là 5 mg.

Đối với trẻ em từ 2 đến 6 tuổi, dạng bào chế viên nén 5 mg không phù hợp. Khuyến cáo sử dụng các dạng bào chế khác dành cho trẻ em.

Thời gian điều trị

Viêm mũi dị ứng không liên tục (triệu chứng < 4 ngày/tuần hoặc < 4 tuần/năm) phải được điều trị tùy theo bệnh và tiền sử của bệnh; có thể ngừng thuốc ngay khi hết triệu chứng và sử dụng lại khi các triệu chứng tái phát. Trong trường hợp viêm mũi dị ứng dai dẳng (triệu chứng > 4 ngày/tuần hoặc > 4 tuần/năm), có thể điều trị liên tục cho bệnh nhân trong suốt thời gian tiếp xúc với dị nguyên.

Đã có kinh nghiệm lâm sàng về việc sử dụng levocetirizin trong thời gian ít nhất 6 tháng. Đối với mày đay mạn tính và viêm mũi dị ứng mạn tính, đã có kinh nghiệm lâm sàng về việc sử dụng cetirizin (hợp chất racemic) cho đến 1 năm.

5. CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Quá mẫn levocetirizin, cetirizin, hydroxyzin, dẫn chất piperazin hoặc với bất kỳ tá dược nào của thuốc.

Suy thận nặng với độ thanh thải creatinin < 10 ml/phút.

6. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC

Cần thận trọng khi dùng levocetirizin đồng thời với rượu.

Thận trọng ở bệnh nhân có các yếu tố dễ gây bí tiểu (ví dụ tổn thương tủy sống, tăng sản tuyến tiền liệt) vì levocetirizin có thể làm tăng nguy cơ bí tiểu.

Thận trọng ở bệnh nhân động kinh và bệnh nhân có nguy cơ co giật vì levocetirizin có thể gây ra cơn động kinh nặng hơn.

Đáp ứng với các xét nghiệm dị ứng trên da bị ức chế bởi thuốc kháng histamin và cần ngừng thuốc kháng histamin (3 ngày) trước khi xét nghiệm.

Ngứa có thể xảy ra khi ngừng levocetirizin ngay cả khi triệu chứng đó không xuất hiện trước khi bắt đầu điều trị. Các triệu chứng có thể tự khỏi. Trong một số trường hợp, các triệu chứng có thể nặng thêm và có thể phải điều trị lại. Các triệu chứng sẽ hết khi bắt đầu điều trị lại.

Không khuyến cáo sử dụng dạng viên nén phân tán trong miệng ở trẻ em dưới 6 tuổi vì dạng bào chế này không phù hợp với liều dùng ở nhóm tuổi này. Nên dùng các dạng bào chế khác của levocetirizin dành cho trẻ em.

Thuốc có chứa dưới 1 mmol (23 mg) natri trong mỗi đơn vị phân liều, về cơ bản được xem như “không chứa natri”.

7. SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

Phụ nữ có thai

Dữ liệu về việc sử dụng levocetirizin ở phụ nữ có thai chưa có hoặc còn hạn chế (ít hơn 300 kết quả ở phụ nữ có thai). Tuy nhiên, một lượng lớn dữ liệu (hơn 1000 kết quả ở phụ nữ có thai) về việc sử dụng cetirizin, đồng phân racemic của levocetirizin, ở phụ nữ có thai cho thấy thuốc không gây dị tật hoặc độc tính trên thai nhi/trẻ sơ sinh.

Các nghiên cứu trên động vật không chỉ ra tác hại trực tiếp hoặc gián tiếp đối với thai kỳ, sự phát triển của phôi thai/thai nhi, quá trình sinh đẻ hoặc sự phát triển sau khi sinh.

Chỉ sử dụng levocetirizin trong thời kỳ mang thai khi thật cần thiết.

Phụ nữ cho con bú

Cetirizin, đồng phân racemic của levocetirizin, đã được chứng minh là có bài tiết qua sữa mẹ. Do đó, levocetirizin cũng có thể được bài tiết qua sữa mẹ. Các phản ứng có hại liên quan đến levocetirizin có thể được quan sát thấy ở trẻ bú mẹ. Do đó, cần thận trọng khi kê đơn levocetirizin cho phụ nữ đang cho con bú.

Khả năng sinh sản

Chưa có sẵn dữ liệu lâm sàng đối với levocetirizin.

8. ẢNH HƯỞNG CỦA THUỐC LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE, VẬN HÀNH MÁY MÓC

Các thử nghiệm lâm sàng so sánh cho thấy levocetirizin ở liều khuyến cáo không làm giảm sự tỉnh táo, khả năng phản ứng hoặc khả năng lái xe.

Tuy nhiên, một số bệnh nhân có thể cảm thấy buồn ngủ, mệt mỏi và suy nhược khi điều trị bằng levocetirizin. Do đó, trước khi lái xe, tham gia vào các hoạt động mạo hiểm hoặc vận hành máy móc, người bệnh nên theo dõi đến phản ứng của cơ thể đối với thuốc.

9. TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỶ CỦA THUỐC

Chưa có nghiên cứu tương tác thuốc của levocetirizin (bao gồm chưa có nghiên cứu với các thuốc cảm ứng CYP3A4); các nghiên cứu với hợp chất racemic cetirizin cho thấy không có tương tác bất lợi trên lâm sàng (với antipyrin, azithromycin, cimetidin, diazepam, erythromycin, glipizid, ketoconazol và pseudoephedrin). Đã quan sát thấy sự giảm nhẹ độ thanh thải của cetirizin (16%) trong một nghiên cứu dùng đa liều phối hợp với theophyllin (400 mg x 1 lần/ngày); trong khi theophyllin không bị thay đổi khi dùng đồng thời với cetirizin.

Trong một nghiên cứu đa liều của ritonavir (600 mg x 2 lần/ngày) và cetirizin (10 mg mỗi ngày), mức độ phơi nhiễm cetirizin tăng khoảng 40% trong khi sự phân bố của ritonavir thay đổi nhẹ (-11%) khi dùng đồng thời với cetirizin.

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

Ở một số bệnh nhân nhạy cảm, việc sử dụng đồng thời cetirizin hoặc levocetirizin và rượu hoặc các thuốc ức chế thần kinh trung ương khác có thể làm giảm tỉnh táo và suy giảm hoạt động của hệ thần kinh trung ương.

10. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Các nghiên cứu lâm sàng

Người lớn và thanh thiếu niên trên 12 tuổi:

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

Trong các nghiên cứu điều trị, tỷ lệ bệnh nhân phải rút khỏi nghiên cứu sớm do tác dụng không mong muốn là 1,0% (9/935) ở nhóm dùng levocetirizin 5 mg và 1,8% (14/771) ở nhóm dùng giả dược.

Các nghiên cứu điều trị lâm sàng với levocetirizin gồm 935 bệnh nhân tham gia với liều hàng ngày là 5 mg. Các phản ứng có hại sau đây đã được báo cáo với tỷ lệ 1% hoặc cao hơn (thường gặp: $\geq 1/100$ đến $< 1/10$) khi dùng levocetirizin 5 mg hoặc giả dược:

Phản ứng có hại (WHOART)	Giả dược (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%)

Các phản ứng có hại ít gặp ($\geq 1/1000$ đến $< 1/100$) như suy nhược hoặc đau bụng đã được quan sát.

Các tác dụng an thần không mong muốn như buồn ngủ, mệt mỏi và suy nhược xảy ra phổ biến hơn ở nhóm dùng levocetirizin 5 mg (8,1%) so với nhóm dùng giả dược (3,1%).

Trẻ em

Trong 2 nghiên cứu lâm sàng có đối chứng với giả dược ở bệnh nhi từ 6-11 tháng tuổi và từ 1 tuổi đến dưới 6 tuổi, 159 bệnh nhân phơi nhiễm levocetirizin ở liều 1,25 mg/ngày trong 2 tuần và 1,25 mg x 2 lần/ngày. Các phản ứng có hại sau đây đã được báo cáo với tỷ lệ 1% hoặc cao hơn khi dùng levocetirizin hoặc giả dược.

Hệ cơ quan	Giả dược (n = 83)	Levocetirizin (n = 159)
Rối loạn tiêu hóa		
Tiêu chảy	0	3 (1,9%)
Nôn	1 (1,2%)	1 (0,6%)
Táo bón	0	2 (1,3%)
Rối loạn thần kinh		
Buồn ngủ	2 (2,4%)	3 (1,9%)
Rối loạn tâm thần		
Rối loạn giấc ngủ	0	2 (1,3%)

Ở trẻ em từ 6-12 tuổi, các nghiên cứu mù đôi có đối chứng với giả dược được thực hiện với 243 trẻ phơi nhiễm levocetirizin 5 mg/ngày trong các khoảng thời gian khác nhau dao động từ dưới 1 tuần đến 13 tuần. Các phản ứng có hại sau đây đã được báo cáo với tỷ lệ 1% hoặc cao hơn khi dùng levocetirizin hoặc giả dược.

Phản ứng có hại	Giả dược (n = 240)	Levocetirizin 5 mg (n = 243)
Đau đầu	5 (2,1%)	2 (0,8%)

Buồn ngủ	1 (0,4%)	7 (2,9%)
----------	----------	----------

Dữ liệu sau khi lưu hành thuốc

Tần suất các phản ứng có hại được quy ước như sau: rất thường gặp ($\geq 1/10$); thường gặp ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$); ít gặp ($\geq 1/1.000$ đến $< 1/100$); hiếm gặp ($\geq 1/10.000$ đến $< 1/1.000$); rất hiếm gặp ($< 1/10.000$); không biết (không thể ước tính từ dữ liệu sẵn có).

Rối loạn miễn dịch

Không biết: Quá mẫn kể cả phản ứng phản vệ.

Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng

Không biết: Tăng cảm giác thèm ăn.

Rối loạn tâm thần

Không biết: Hung hăng, kích động, ảo giác, trầm cảm, mất ngủ, ý định tự tử, ác mộng.

Rối loạn thần kinh

Không biết: Co giật, dị cảm, choáng váng, ngất, run, rối loạn vị giác.

Rối loạn tai và ốc tai

Không biết: Chóng mặt.

Rối loạn mắt

Không biết: Rối loạn thị giác, mờ mắt, giảm thị lực.

Rối loạn tim

Không biết: Đánh trống ngực, nhịp tim nhanh.

Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất

Không biết: Khó thở.

Rối loạn tiêu hóa

Không biết: Buồn nôn, nôn, tiêu chảy.

Rối loạn gan mật

Không biết: Viêm gan.

Rối loạn thận và tiết niệu

Không biết: Tiểu khó, bí tiểu.

Rối loạn da và mô dưới da

Không biết: Phù thần kinh mạch, hồng ban sắc tố cố định, ngứa, phát ban, mày đay.

Rối loạn cơ xương và mô liên kết

Không biết: Đau cơ, đau khớp.

Rối loạn toàn thân và tại chỗ

Không biết: Phù.

Các xét nghiệm

Không biết: Tăng cân, xét nghiệm chức năng gan bất thường.

Mô tả các phản ứng có hại đã chọn

Sau khi ngừng levocetirizin, ngứa đã được báo cáo.

Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ những phản ứng có hại gặp phải khi sử dụng thuốc.

11. QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Triệu chứng

Triệu chứng quá liều có thể bao gồm ngủ gà ở người lớn. Ở trẻ em, ban đầu có thể bị kích động và bồn chồn, sau đó là ngủ gà.

Xử trí

Chưa có thuốc giải độc đặc hiệu cho levocetirizin.

Nếu xảy ra quá liều, điều trị triệu chứng hoặc điều trị hỗ trợ được khuyến cáo. Rửa dạ dày nên được cân nhắc ngay sau khi uống thuốc. Thẩm tách máu không có hiệu quả trong việc loại trừ levocetirizin.

12. ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý: Thuốc kháng histamin đường toàn thân, dẫn chất piperazin

Mã ATC: R06AE09

Cơ chế tác dụng

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

Các nghiên cứu gắn kết cho thấy levocetirizin có ái lực cao với các thụ thể H1 ở người ($K_i = 3,2 \text{ nmol/l}$). Levocetirizin có ái lực với thụ thể H1 cao gấp 2 lần so với cetirizin ($K_i = 6,3 \text{ nmol/l}$). Levocetirizin phân ly khỏi thụ thể H1 với thời gian bán thải là 115 ± 38 phút. Sau khi dùng một liều đơn, levocetirizin cho thấy khả năng chiếm giữ 90% các thụ thể sau 4 giờ và 57% sau 24 giờ.

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

Tác dụng dược lực học

Tác dụng dược lực học của levocetirizin được nghiên cứu trong các thử nghiệm ngẫu nhiên, có đối chứng:

Trong một nghiên cứu so sánh hiệu quả của levocetirizin 5 mg, desloratadin 5 mg và giả dược trên bệnh nhân bị sẩn phù và hồng ban do histamin, kết quả cho thấy levocetirizin làm giảm đáng kể sự hình thành sẩn 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 đối chứng giả dược theo mô hình dùng buồng thử thách với dị nguyên, levocetirizin 5 mg khởi phát tác dụng kiểm soát triệu chứng gây ra bởi phấn hoa sau 1 giờ dùng thuốc.

Trong các nghiên cứu *in vitro* (buồng Boyden và kỹ thuật cắt lớp tế bào) cho thấy levocetirizin ức chế sự di chuyển qua nội mô của bạch cầu ái toan gây ra do eotaxin cả ở tế bào da và phổi. Một nghiên cứu thực nghiệm dược lực học *in vivo* (kỹ thuật tạo nốt phỏng

trên da) cho thấy ba hiệu quả ức chế chính của levocetirizin 5 mg trong 6 giờ đầu sau phản ứng gây ra bởi phản hoa, so với giả dược ở 14 bệnh nhân người lớn: ức chế phóng thích VCAM-1, điều hòa tính thấm mao mạch và giảm sự thu hút bạch cầu ái toan.

Hiệu quả lâm sàng và độ an toàn

Hiệu quả và độ an toàn của levocetirizin đã được chứng minh trong một số thử nghiệm lâm sàng mù đôi, có đối chứng với giả dược ở bệnh nhân người lớn bị viêm mũi dị ứng theo mùa, viêm mũi dị ứng quanh năm hoặc viêm mũi dị ứng dai dẳng. Trong một số nghiên cứu, levocetirizin cho thấy tác dụng cải thiện đáng kể các triệu chứng viêm mũi dị ứng kể cả nghẹt mũi.

Một nghiên cứu lâm sàng thực hiện trong 6 tháng trên 551 bệnh nhân (gồm 276 bệnh nhân được điều trị với levocetirizin) bị viêm mũi dị ứng dai dẳng (triệu chứng xảy ra 4 ngày/tuần trong ít nhất 4 tuần liên tiếp) và nhạy cảm với mạt bụi nhà và phản hoa cho thấy levocetirizin 5 mg có hiệu quả lâm sàng và có ý nghĩa thống kê so với giả dược trong việc giảm tổng điểm triệu chứng của viêm mũi dị ứng trong suốt thời gian nghiên cứu, mà không có bất kỳ sự giảm nhanh đáp ứng với các liều thuốc kế tiếp. Trong suốt thời gian nghiên cứu, levocetirizin cải thiện đáng kể chất lượng cuộc sống của bệnh nhân.

Trong một thử nghiệm lâm sàng có đối chứng với giả dược gồm 166 bệnh nhân mắc bệnh mày đay vô căn mạn tính, có 85 bệnh nhân được điều trị với giả dược và 81 bệnh nhân dùng levocetirizin 5 mg x 1 lần/ngày trong 6 tuần. So với giả dược, điều trị bằng levocetirizin làm giảm đáng kể mức độ ngứa sau tuần đầu tiên và trong suốt quá trình điều trị. Levocetirizin cũng cho thấy tác dụng cải thiện chất lượng cuộc sống liên quan đến sức khỏe, được đánh giá theo Chỉ số Chất lượng cuộc sống về khía cạnh Da liễu (Dermatology Life Quality Index).

Mày đay vô căn mạn tính được nghiên cứu như một mô hình cho các tình trạng mày đay. Vì sự giải phóng histamin là một yếu tố nguyên nhân trong các bệnh mày đay, levocetirizin được cho là sẽ có hiệu quả trong việc giảm triệu chứng đối với các tình trạng mày đay khác, ngoài mày đay vô căn mạn tính.

Điện tâm đồ không cho thấy tác động liên quan của levocetirizin trên khoảng QT.

Trẻ em

Tính an toàn và hiệu quả khi dùng viên nén levocetirizin cho trẻ em đã được nghiên cứu trong hai thử nghiệm lâm sàng có đối chứng với giả dược gồm các bệnh nhi từ 6 đến 12 tuổi và bị viêm mũi dị ứng theo mùa và quanh năm. Trong cả hai thử nghiệm, levocetirizin đã cải thiện đáng kể các triệu chứng và tăng chất lượng cuộc sống liên quan đến sức khỏe.

Ở trẻ em dưới 6 tuổi, tính an toàn lâm sàng đã được thiết lập từ một số nghiên cứu điều trị ngắn hạn hoặc dài hạn:

- một thử nghiệm lâm sàng trong đó 29 trẻ em từ 2 đến 6 tuổi bị viêm mũi dị ứng được điều trị bằng levocetirizin 1,25 mg x 2 lần/ngày trong 4 tuần;
- một thử nghiệm lâm sàng trong đó 114 trẻ em từ 1 đến 5 tuổi bị viêm mũi dị ứng hoặc mày đay vô căn mạn tính được điều trị bằng levocetirizin 1,25 mg x 2 lần/ngày trong 2 tuần;

- một thử nghiệm lâm sàng trong đó 45 trẻ em từ 6 đến 11 tháng tuổi bị viêm mũi dị ứng hoặc mày đay vô căn mạn tính được điều trị bằng levocetirizin 1,25 mg x 1 lần/ngày trong 2 tuần;
- một thử nghiệm lâm sàng dài hạn (18 tháng) trong đó 255 trẻ em từ 12 đến 24 tháng tuổi bị dị ứng được điều trị bằng levocetirizin.

Hồ sơ an toàn tương tự đã được quan sát thấy trong các nghiên cứu ngắn hạn được thực hiện ở trẻ em từ 1 đến 5 tuổi.

13. ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Dược động học của levocetirizin là tuyến tính và không phụ thuộc liều và thời gian và ít có sự thay đổi giữa các cá thể. Dược động học là tương tự khi dùng dưới dạng đồng phân đối quang đơn hoặc cetirizin. Không có sự chuyển dạng đồng phân xảy ra trong quá trình hấp thu và thải trừ.

Hấp thu

Levocetirizin được hấp thu nhanh và nhiều sau khi uống. Nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được sau 0,9 giờ dùng thuốc. Trạng thái ổn định đạt được sau 2 ngày. Nồng độ đỉnh điển hình lần lượt là 270 ng/ml và 308 ng/ml sau khi uống đơn liều và lặp lại liều 5 mg x 1 lần/ngày. Mức độ hấp thu không phụ thuộc liều và không bị ảnh hưởng bởi thức ăn, nhưng nồng độ đỉnh bị giảm và chậm hơn.

Phân bố

Không có sẵn dữ liệu về phân bố tại mô ở người và cũng không có dữ liệu về việc đi qua hàng rào máu não của levocetirizin. Ở chuột cống và chó, nồng độ trong mô cao nhất được tìm thấy ở gan và thận, thấp nhất ở khoang hệ thần kinh trung ương.

Ở người, 90% levocetirizin gắn với protein huyết tương. Sự phân bố của levocetirizin khá hạn hẹp với thể tích phân bố là 0,4 l/kg.

Chuyển hóa

Mức độ chuyển hóa của levocetirizin ở người ít hơn 14% liều dùng, vì vậy sự khác biệt do đa hình di truyền hoặc do dùng đồng thời với các thuốc ức chế enzym được cho là không đáng kể. Con đường chuyển hóa bao gồm quá trình oxy hóa nhân thơm, dealkyl hóa gốc N- và gốc O- và liên hợp taurin. Con đường dealkyl hóa chủ yếu qua trung gian CYP 3A4 trong khi con đường oxy hóa nhân thơm thường liên quan đến nhiều đồng phân CYP và/hoặc các đồng phân CYP chưa 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 khi uống liều 5 mg.

Do ít chuyển hóa và không có khả năng ức chế chuyển hóa, tương tác của levocetirizin với các thuốc khác hay ngược lại khó xảy ra.

Thải trừ

Thời gian bán thải trong huyết tương ở người lớn là $7,9 \pm 1,9$ giờ. Thời gian bán thải ngắn hơn ở trẻ em. Tổng thanh thải toàn thân biểu kiến trung bình là 0,63 ml/phút/kg. Con đường thải trừ chính của levocetirizin và chất chuyển hóa là qua nước tiểu, chiếm trung bình 85,4%

liều dùng. Thải trừ qua phân chỉ khoảng 12,9% liều dùng. Levocetirizin được bài tiết bởi quá trình lọc ở cầu thận và sự bài tiết chủ động tại ống thận.

Các đối tượng đặc biệt

Suy thận

Tổng độ thanh thải biểu kiến của levocetirizin tương quan với độ thanh thải creatinin. Do đó cần điều chỉnh khoảng cách giữa các lần dùng thuốc dựa trên độ thanh thải creatinin ở bệnh nhân suy thận trung bình và nặng. Ở người bệnh thận giai đoạn cuối, tổng thanh thải toàn thân giảm khoảng 80% so với người bình thường. Lượng levocetirizin bị loại bỏ trong quá trình thẩm tách tiêu chuẩn 4 giờ là < 10%.

Trẻ em

Dữ liệu từ một nghiên cứu dược động học trên 14 trẻ em từ 6-11 tuổi có cân nặng trong khoảng từ 20 đến 40 kg được uống một liều duy nhất 5 mg levocetirizin cho thấy các giá trị Cmax và AUC cao hơn khoảng 2 lần so với ở người lớn khỏe mạnh trong một nghiên cứu so sánh chéo. Cmax trung bình là 450 ng/ml đạt được sau thời gian trung bình là 1,2 giờ, tổng độ thanh thải toàn thân chuẩn hóa theo cân nặng cao hơn 30% và thời gian bán thải ngắn hơn 24% ở nhóm bệnh nhi so với người lớn. Chưa có các nghiên cứu dược động học chuyên biệt được tiến hành trên trẻ dưới 6 tuổi. Một phân tích dược động học quần thể hồi cứu được tiến hành trên 324 đối tượng (181 trẻ em từ 1 đến 5 tuổi, 18 trẻ em từ 6 đến 11 tuổi, và 124 người lớn từ 18 đến 55 tuổi) dùng đơn hoặc đa liều levocetirizin trong khoảng từ 1,25 mg đến 30 mg. Dữ liệu từ phân tích này cho thấy dùng 1,25 mg x 1 lần/ngày cho trẻ em từ 6 tháng đến 5 tuổi được kỳ vọng sẽ tạo ra nồng độ trong huyết tương tương tự như ở người lớn dùng 5 mg x 1 lần/ngày.

Người cao tuổi

Dữ liệu dược động học ở bệnh nhân cao tuổi còn hạn chế. Sau khi uống lặp lại liều levocetirizin 30 mg x 1 lần/ngày trong 6 ngày ở 9 bệnh nhân cao tuổi (65-74 tuổi), tổng độ thanh thải toàn thân thấp hơn khoảng 33% so với ở người lớn trẻ hơn. Dữ liệu cho thấy phân bố cetirizin dạng đồng phân racemic phụ thuộc vào chức năng thận nhiều hơn phụ thuộc tuổi. Phát hiện này cũng có thể áp dụng cho levocetirizin, vì levocetirizin và cetirizin đều thải trừ chủ yếu qua nước tiểu. Do đó, nên chỉnh liều levocetirizin theo chức năng thận ở bệnh nhân cao tuổi.

Giới tính

Kết quả dược động học trên 77 bệnh nhân (40 nam, 37 nữ) được sử dụng để đánh giá ảnh hưởng tiềm tàng của giới tính. Thời gian bán thải hơi ngắn hơn ở nữ ($7,08 \pm 1,72$ giờ) so với ở nam ($8,62 \pm 1,84$ giờ); tuy nhiên, độ thanh thải toàn thân đường uống được điều chỉnh theo cân nặng ở nữ ($0,67 \pm 0,16$ ml/phút/kg) dường như tương đương với nam giới ($0,59 \pm 0,12$ ml/phút/kg). Liều dùng hàng ngày và khoảng cách dùng thuốc giống nhau được áp dụng cho nam và nữ có chức năng thận bình thường.

Chủng tộc

Chưa có nghiên cứu về ảnh hưởng của chủng tộc đối với levocetirizin. Do levocetirizin chủ yếu được thải trừ qua thận và không có sự khác biệt quan trọng về chủng tộc đối với độ thanh thải creatinin, đặc tính dược động học của levocetirizin được cho là không khác nhau

giữa các chủng tộc. Chưa quan sát thấy sự khác biệt liên quan đến chủng tộc đối với động học của cetirizin dạng racemic.

Suy gan

Được động học của levocetirizin ở bệnh nhân suy gan vẫn chưa được nghiên cứu. Ở bệnh nhân mắc bệnh gan mạn tính (bệnh tế bào gan, ứ mật và xơ gan do mật) được dùng một liều duy nhất 10 hoặc 20 mg cetirizin hợp chất racemic, thời gian bán thải tăng 50% cùng với độ thanh thải giảm 40% so với các đối tượng khỏe mạnh.

Mối quan hệ dược động học/dược lực học

Tác động đối với các phản ứng trên da do histamin gây ra không tương quan với nồng độ thuốc trong huyết tương.

14. QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 6 vỉ x 10 viên.

15. ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN, HẠN DÙNG, TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG THUỐC

- *Điều kiện bảo quản:* Nơi khô, nhiệt độ không quá 30°C, tránh ánh sáng.
- *Hạn dùng:* 24 tháng kể từ ngày sản xuất.
- *Tiêu chuẩn chất lượng thuốc:* TCCS.

16. TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC

Tên cơ sở sản xuất: **CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM WEALPHAR**

Địa chỉ: Lô CN5, Khu công nghiệp Thụy Vân, Xã Thụy Vân, Thành phố Việt Trì, Tỉnh Phú Thọ