

LEVOCETIRIZINE BIOVAGEN

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



THÀNH PHẦN

Mỗi viên nén phân tán trong miệng có chứa:

Thành phần hoạt chất: Levocetirizine dihydrochloride 5 mg.

Thành phần tá dược: Polacrillin potassium, pharmburst B2, lactose monohydrate, aspartame, colloidal silicon anhydrous, flavor-black current, magnesium stearate.

DẠNG BẢO CHẾ

Viên nén phân tán trong miệng.

Viên nén tròn, màu trắng đến trắng ngà, viền hơi vát, hai mặt phẳng.

CHỈ ĐỊNH

Levocetirizine dihydrochloride được chỉ định để điều trị triệu chứng của viêm mũi dị ứng (bao gồm cả viêm mũi dị ứng dai dẳng) và mày đay ở người lớn và trẻ em từ 6 tuổi trở lên.

LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG

Cách dùng:

Không được nhai, làm vỡ, hoặc chia nhỏ viên thuốc. Đặt viên thuốc lên trên lưỡi cho đến khi rã hoàn toàn và sau đó nuốt. Mất khoảng một phút để viên thuốc rã hoàn toàn trên lưỡi. Viên thuốc có thể được uống cùng hoặc không cùng với nước.

Liều dùng:

Người lớn và trẻ vị thành niên từ 12 tuổi trở lên:

Liều khuyến cáo là 5 mg (1 viên) mỗi ngày

Người già:

Điều chỉnh liều được khuyến cáo cho người già bị suy thận trung bình và nặng (xem liều cho bệnh nhân suy thận ở dưới).

Trẻ em từ 6 đến 12 tuổi:

Liều khuyến cáo là 5 mg (1 viên) mỗi ngày.

Trẻ em dưới 6 tuổi: Viên nén 5 mg không phù hợp để điều chỉnh liều cho trẻ em dưới 6 tuổi.

Bệnh nhân suy thận:

Cần điều chỉnh khoảng cách liều tùy theo chức năng thận của từng cá nhân. Tham chiếu bảng dưới đây và điều chỉnh liều theo chỉ định. Để sử dụng bảng tính liều này cần tính được độ thanh thải creatinine của bệnh nhân CL_{cr} (ml/phút). CL_{cr} (ml/phút) có thể được đánh giá từ giá trị creatinine huyết thanh (mg/dl) theo công thức sau:

$$CL_{cr} = \frac{[140 - \text{tuổi (năm)}] \times \text{thể trọng (kg)}}{72 \times \text{creatinine huyết thanh (mg/dl)}} \quad (\times 0,85 \text{ ở phụ nữ})$$

Điều chỉnh liều cho bệnh nhân suy thận:

Mức lọc cầu thận	Độ thanh thải creatinine (ml/phút)	Liều lượng
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 nhận đang thẩm tách	< 10	Chống chỉ định

Bệnh nhân suy gan:

Không cần điều chỉnh liều ở bệnh nhân chỉ suy gan. Đối với bệnh nhân suy gan kèm suy thận, cần phải điều chỉnh liều như bệnh nhân suy thận.

Thời gian điều trị:

Khoảng thời gian dùng phụ thuộc vào loại, thời hạn và quá trình bệnh. Đối với viêm mũi dị ứng, khoảng thời gian điều trị khuyến cáo là từ 3 đến 6 tuần. Đã có kinh nghiệm lâm sàng về việc sử dụng viên nén bao phim levocetirizine 5 mg trong 4 tuần điều trị. Đối với nổi mề đay mạn tính và viêm mũi dị ứng mạn tính, đã có kinh nghiệm lâm sàng sử dụng trong khoảng thời gian 12 tháng và nếu kèm theo ngứa liên quan đến viêm da dị ứng, đã có dữ liệu nghiên cứu sử dụng trong 18 tháng.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Chống chỉ định dùng levocetirizine trong các trường hợp :

Có tiền sử mẫn cảm với levocetirizine hoặc với bất kỳ thành phần nào của công thức hoặc với dẫn chất piperazine.

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

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG

Không sử dụng viên nén levocetirizine dihydrochloride 5mg cho trẻ em dưới 6 tuổi.

Đề phòng khi uống rượu (xem mục Tương tác thuốc).

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

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

Thận trọng ở bệnh nhân động kinh và bệnh nhân có nguy cơ co giật vì levocetirizine có thể làm cơn động kinh trầm trọng hơn.

Phản ứng với các xét nghiệm da dị ứng bị ức chế bởi thuốc kháng histamine và cần có thời gian rửa sạch (3 ngày) trước khi thực hiện.

Ngứa có thể xảy ra khi ngừng dùng levocetirizine ngay cả khi các 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 dữ dội và có thể phải điều trị lại. Các triệu chứng sẽ hết khi bắt đầu lại quá trình điều trị.

Aspartame bị thủy phân tại ống tiêu hóa khi dùng đường uống. Một trong những sản phẩm thủy phân chính là phenylalanine. Chưa có bằng chứng phi lâm sàng hay lâm sàng để đánh giá việc sử dụng aspartame cho trẻ dưới 12 tuần tuổi.

SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ NUÔI CON BÚ

Phụ nữ có thai:

Dữ liệu ở một số lượng hạn chế trên phụ nữ có thai đã cho thấy không có tác dụng phụ của cetirizine đối với thai kỳ hoặc sức khỏe của thai nhi / trẻ sơ sinh. Cho đến nay vẫn chưa có dữ liệu dịch tễ học có liên quan khác.

Chưa có dữ liệu lâm sàng về việc dùng levocetirizine cho phụ nữ có thai. Các nghiên cứu trên động vật không cho thấy ảnh hưởng có hại trực tiếp hoặc gián tiếp lên thai kỳ, sự phát triển của phôi thai/thai nhi, quá trình sinh đẻ, hoặc sự phát triển sau sinh.

Cần thận trọng khi sử dụng thuốc này cho phụ nữ có thai.

Phụ nữ cho con bú:

Levocetirizine có thể được bài tiết qua sữa mẹ. Do đó không khuyến cáo sử dụng levocetirizine cho người mẹ đang cho con bú và chỉ cần nhắc sử dụng khi lợi ích đối với người mẹ cao hơn nguy cơ ở người con.

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

Các nghiên cứu so sánh lâm sàng đã khẳng định levocetirizine không ảnh hưởng đến sự tỉnh táo tinh thần, khả năng phản ứng và khả năng lái xe khi dùng ở chế độ liều khuyến cáo. Tuy nhiên, một số bệnh nhân có thể gặp các triệu chứng như buồn ngủ, mệt mỏi, suy nhược khi đang điều trị với levocetirizine. Do đó, trước khi lái xe, vận hành máy móc hay thực hiện các hoạt động mạo hiểm, người bệnh nên theo dõi phản ứng của cơ thể với thuốc.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC

Chưa có nghiên cứu tương tác thuốc của levocetirizine (bao gồm cả chưa có nghiên cứu với những chất tăng cường CYP3A4). Những nghiên cứu với hợp chất racemic cetirizine cho thấy không có các tương tác bất lợi liên quan về mặt lâm sàng (với pseudoephedrine, cimetidine, ketoconazole, erythromycin, azithromycin, glipizide và diazepam).

Giảm nhẹ độ thanh thải cetirizine (16%) đã được quan sát trong nghiên cứu dùng đa liều phối hợp với theophylline (400 mg 1 lần/ngày); trong khi đó theophylline có khuynh hướng không bị thay đổi khi dùng kèm với cetirizine.

Mức độ hấp thu của levocetirizine không bị giảm bởi thức ăn, mặc dù tốc độ hấp thu giảm. Ở một số bệnh nhân nhạy cảm, việc sử dụng cùng lúc cetirizine hoặc levocetirizine với rượu hoặc thuốc ức chế thần kinh trung ương khác có thể có các tác dụng trên hệ thần kinh trung ương mặc dù hợp chất racemic cetirizine đã được chứng minh không làm tăng tác dụng của rượu.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Trong các nghiên cứu điều trị ở nữ và nam từ 12-71 tuổi, 15,1% bệnh nhân trong nhóm sử dụng levocetirizine 5 mg gặp ít nhất một phản ứng không mong muốn so với 11,3% trong nhóm sử dụng giả dược. 91,6% các phản ứng không mong muốn này ở mức độ nhẹ đến trung bình. Trong các nghiên cứu điều trị, tỷ lệ bệnh nhân phải chấm dứt nghiên cứu sớm do tác dụng không mong muốn là 1,0% (9/935) ở nhóm dùng levocetirizine 5 mg và 1,8% (14/771) ở nhóm dùng giả dược. Các nghiên cứu điều trị lâm sàng với levocetirizine gồm 935 bệnh nhân tham gia với liều hàng ngày là 5 mg.

Các tác dụng không mong muốn dưới đây được báo cáo ở tỷ lệ gặp $\geq 1\%$ (thường gặp: $\geq 1/100$, < 1/10) khi sử dụng levocetirizine hoặc giả dược:

	Giả dược (n=771)	Levocetirizine 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 tác dụng không mong muốn ít gặp ($>1/1000$, $<1/100$) như đau bụng, suy nhược cũng đã được báo cáo.

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

Bệnh nhi:

Ở trẻ 6-12 tuổi, các nghiên cứu mù đôi có đối chứng với giả dược được thực hiện, trong đó 243 trẻ phơi nhiễm với levocetirizine 5 mg/ngày trong các khoảng thời gian khác nhau dao động từ dưới 1 tuần đến 13 tuần. Tỷ lệ tác dụng không mong muốn sau đã được báo cáo:

	Giả dược (n=240)	Levocetirizine 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:

Các tác dụng không mong muốn sau khi lưu hành được phân loại theo hệ cơ quan và tần suất gặp phải như sau: Rất thường gặp ($\geq 1/10$), thường gặp ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$), ít gặp ($\geq 1/1000$ đến $< 1/100$), hiếm gặp ($\geq 1/10000$ đến $< 1/1000$), rất hiếm gặp ($< 1/10000$), không biết (không thể ước lượng từ dữ liệu có sẵn).

Rối loạn hệ 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, tăng cân.

Rối loạn tâm thần:

Không biết: Hưng hăng, lo âu, ảo giác, trầm cảm, mất ngủ, ý định tự tử, gặp ác mộng.

Rối loạn hệ thần kinh:

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

Rối loạn về tai và mê đạo:

Không biết: Chóng mặt

Rối loạn về mắt:

Không biết: Rối loạn thị giác, nhìn mờ.

Rối loạn về tim:

Không biết: Đánh trống ngực, nhịp tim nhanh.

Rối loạn hệ hô hấp, lồng ngực và trung thất:

Không biết: Khó thở.

Rối loạn hệ tiêu hóa:

Không biết: Buồn nôn, nôn, tiêu chảy.

Rối loạn gan-mật:

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

Rối loạn thận và tiết niệu:

Không biết: Tiểu khó, bí tiểu.

Rối loạn da và mô dưới da:

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

Rối loạn hệ cơ xương và mô liên kết:

Không biết: Đau cơ, đau khớp.

Rối loạn thận và tiết niệu:

Không biết: Tiểu khó, bí tiểu.

Rối loạn toàn thân và tại chỗ:

Không biết: phù.

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

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Triệu chứng và dấu hiệu: Triệu chứng quá liều có thể bao gồm ngủ gà ở người lớn, còn ở trẻ em là lo âu và bồn chồn, bứt rứt lúc đầu rồi ngủ gà.

Xử trí quá liều: Chưa có thuốc giải độc đặc hiệu đối với levocetirizine. Nếu xảy ra quá liều, điều trị triệu chứng hoặc điều trị hỗ trợ được khuyến cáo. Rửa dạ dày có thể được xem xét sau khi uống thuốc. Thẩm tách máu không có hiệu quả trong việc loại trừ levocetirizine.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý điều trị: Thuốc kháng histamine đường toàn thân, dẫn chất piperazine.

Mã ATC: R06A E09.

Cơ chế tác dụng: Levocetirizine, chất đồng phân đối hình (R) của cetirizine, là thuốc đối kháng mạnh và chọn lọc với thụ thể H_1 ngoại vi. Các nghiên cứu gắn kết cho thấy levocetirizine có ái lực cao với các thụ thể H_1 ở người ($K_i=3,2$ nmol/l). Levocetirizine có ái lực với thụ thể H_1 cao hơn gấp 2 lần so với cetirizine ($K_i=6,3$ nmol/l). Levocetirizine tách rời khỏi thụ thể H_1 với thời gian bán thải là 115 ± 38 phút. Các nghiên cứu dược lực học ở người tình nguyện khỏe mạnh cho thấy, ở một nửa liều, levocetirizine có hoạt tính tương đương cetirizine, cả ở da và ở mũi. Trong các nghiên cứu *in vitro* (buồng Boyden và kỹ thuật cắt lớp tế bào) cho thấy levocetirizine ức chế sự di chuyển qua nội mô của bạch cầu ái toan gây ra do eotaxin cả ở da và tế bào phổi. Một nghiên cứu thực nghiệm dược lực học trong cơ thể sống (*in-vivo*) (kỹ thuật tạo nốt phỏng trên da) cho thấy ba hiệu quả ức chế chính của levocetirizine 5mg trong 6 giờ đầu sau phản ứng gây ra bởi phản hoa, so với giả dược ở 14 bệnh nhân người lớn: ức chế sự phóng thích VCAM-1, điều hòa tính thấm mao mạch và giảm sự thu hút bạch cầu ái toan.

Mối liên hệ giữa dược động học và dược lực học: Levocetirizine 5 mg ức chế vùng sần phù và ngứa đỏ gây ra do histamine với cách thức tương tự cetirizine 10 mg. Cũng như với cetirizine, tác động trên phản ứng da do histamine là không liên quan đến nồng độ thuốc trong huyết tương. Điện tâm đồ không cho thấy tác động liên quan của levocetirizine trên khoảng QT khi sử dụng thuốc.

Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng

Dữ liệu tiền lâm sàng cho thấy không có mối nguy hiểm đặc biệt nào đối với con người dựa trên các nghiên cứu thông thường về dược lý an toàn, độc tính liều lặp lại, nhiễm độc gen, khả năng gây ung thư và độc tính sinh sản. Không quan sát thấy có sự ảnh hưởng đến khoảng QT ở chó sau 3 tháng uống levocetirizine. Không có rối loạn nhịp tim hoặc xoắn đỉnh sau khi tiêm truyền tĩnh mạch liều cao ở chó.

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Dược động học của levocetirizine 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 như một chất đồng phân đối hình đơn hoặc cetirizine. Không có sự chuyển dạng đồng phân xảy ra trong quá trình hấp thu và thải trừ.

Hấp thu:

Levocetirizine hấp thu nhanh và nhiều sau khi uống. Nồng độ đỉnh trong huyết tương đạt được khoảng 0,9 giờ sau khi uống. Trạng thái ổn định đạt được sau 2 ngày điều trị. 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 tương ứng. Mức độ hấp thu của thuốc không phụ thuộc liều và không bị ảnh hưởng bởi thức ăn, nhưng nồng độ đỉnh đạt được bị giảm và chậm hơn.

Phân bố:

Không có sẵn dữ liệu về phân bố tại mô ở người. 90% levocetirizine gắn với protein huyết tương. Phân bố của levocetirizine khá hạn hẹp với thể tích phân bố là 0,4 l/kg.

Chuyển hóa:

Mức độ chuyển hóa của levocetirizine ở người ít hơn 14% liều vì vậy sự khác biệt do đa hình thái di truyền hay khi dùng đồng thời với các thuốc ức chế men được cho là không đáng kể. Con đường chuyển hóa bao gồm oxy hóa nhân thơm, dealkyl hóa gốc N- và gốc O- và liên hợp taurine. 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 men CYP và/hoặc các đồng men CYP chưa xác định. Levocetirizine không tác động lên hoạt động của các isoenzyme 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 tiềm năng ức chế chuyển hóa, tương tác của levocetirizine với các chất khác hay ngược lại không xảy ra.

Thải trừ:

Thời gian bán thải trong huyết tương ở người lớn là $7,9 \pm 1,9$ giờ. Tổng thanh thải toàn thân biểu kiến trung bình ở người lớn là 0,63 ml/phút/kg. Đường thải trừ chính của levocetirizine và chất chuyển hóa là qua nước tiểu, chiếm trung bình 85,4% liều sử dụng. Đào thải qua phân chỉ khoảng 12,9% liều sử dụng. Levocetirizine được bài tiết bởi quá trình lọc của cầu thận và sự bài tiết chủ động tại ống thận.

Bệnh nhân suy thận: Tổng độ thanh thải biểu kiến của levocetirizine tương quan với độ thanh thải của creatinine. Vì thế phải điều chỉnh khoảng cách của các liều levocetirizine, dựa trên thanh thải creatinine ở bệnh nhân suy thận trung bình và nặng. Ở người bệnh thận giai đoạn cuối vô niệu, tổng thanh thải cơ thể bị giảm khoảng 80% so với người bình thường. Lượng levocetirizine được loại ra trong suốt quá trình thẩm tách tiêu chuẩn 4 giờ là < 10%.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 3 vỉ x 10 viên

ĐIỀU KIỆN BẢO QUẢN

Bảo quản ở nhiệt độ dưới 30°C.

HẠN DÙNG

24 tháng kể từ ngày sản xuất.

TIÊU CHUẨN CHẤT LƯỢNG

Tiêu chuẩn cơ sở.

CƠ SỞ SẢN XUẤT

Athena Drug Delivery Solutions Pvt. Ltd.

Plot A1 - A5, MIDC, Chemical zone, Ambarnath (West), Maharashtra, 421501, Ấn Độ

