

Tờ hướng dẫn sử dụng dự kiến lưu hành tại Việt Nam

ZYLERA

Levocetirizine dihydrochloride 5 mg/ml, dung dịch uống nhỏ giọt



Đề xa tầm tay trẻ em.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Thành phần hoạt chất:

Mỗi 1 ml (25 giọt) dung dịch uống chứa 5 mg levocetirizine dihydrochloride;

Thành phần tá dược: sodium acetate trihydrate, glacial acetic acid, propylene glycol, glycerol, saccharin sodium, methyl parahydroxybenzoate (E 218), propyl parahydroxybenzoate (E 216), nước tinh khiết.

DẠNG BẢO CHẾ:

Dung dịch uống nhỏ giọt.

Mô tả: Dung dịch trong không màu hoặc gần như không màu.

CHỈ ĐỊNH:

Điều trị các 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 2 tuổi trở lên.

LIỀU DÙNG – CÁCH DÙNG:

Liều dùng:

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

Liều dùng khuyến cáo hàng ngày là 5 mg (25 giọt).

Người cao tuổi:

Điều chỉnh liều dùng được khuyến cáo ở bệnh nhân cao tuổi suy thận mức độ trung bình đến nặng (xem phần Bệnh nhân suy thận bên dưới).

Bệnh nhân suy thận:

Khoảng cách giữa các liều phải điều chỉnh theo từng người tùy theo chức năng thận. Tham khảo bảng sau đây và điều chỉnh liều theo chỉ định. Để áp dụng bảng liều dùng này, cần thiết đánh giá độ thanh thải creatinine (CL_{cr}) của bệnh nhân theo ml/phút. CL_{cr} (ml/phút) nên được ước tính từ nồng độ creatinine huyết thanh (mg/dl), sử dụng công thức sau:

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

Điều chỉnh liều dùng cho bệnh nhân suy thận:

Chức năng thận	Độ thanh thải creatinine, ml/phút	Liều dùng và tần suất
Chức năng thận bình thường	≥ 80	5 mg một lần mỗi ngày
Suy thận nhẹ	50-79	5 mg một lần mỗi ngày
Suy thận trung bình	30-49	5 mg mỗi 2 ngày
Suy thận nặng	< 30	5 mg mỗi 3 ngày
Suy thận giai đoạn cuối; Bệnh nhân thẩm tách máu	< 10	Chống chỉ định

Với bệnh nhân trẻ em suy thận, liều dùng nên được điều chỉnh tùy theo từng bệnh nhân dựa vào độ thanh thải thận và trọng lượng cơ thể. Không có dữ liệu cụ thể cho bệnh nhân trẻ em bị suy thận.

Bệnh nhân suy gan

Với bệnh nhân chỉ suy gan, không cần điều chỉnh liều dùng. Với bệnh nhân vừa suy gan và suy thận, liều dùng nên được điều chỉnh (xem phần Bệnh nhân suy thận bên trên).

Trẻ em

Trẻ em từ 6 đến 12 tuổi: Liều dùng khuyến cáo hàng ngày là 5 mg (25 giọt).

Trẻ em từ 2 đến 6 tuổi: Liều dùng khuyến cáo hàng ngày là 2,5 mg, chia làm 2 lần mỗi ngày, mỗi lần 1,25 mg (6 giọt).

Ngay cả khi có một số dữ liệu lâm sàng ở trẻ 6 tháng đến 12 tuổi (xem phần TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC, ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC và ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC), các dữ liệu này không đủ để hỗ trợ cho việc sử dụng levocetirizine cho trẻ sơ sinh và trẻ dưới 2 tuổi (xem thêm phần CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC).

Cách dùng:

Các giọt nên được đổ trong thìa hoặc pha loãng với nước và uống.

Nếu sử dụng dung dịch pha loãng, cần cân nhắc lượng nước uống vào, đặc biệt khi sử dụng cho trẻ em, lượng nước để pha loãng dung dịch thuốc phải phù hợp với lượng dịch bệnh nhân có thể nuốt. Dung dịch pha loãng nên được uống ngay lập tức.

Thuốc có thể sử dụng cùng hoặc không cùng thức ăn.

Thời gian sử dụng: Bệnh nhân viêm mũi dị ứng không liên tục (thời gian có triệu chứng bệnh < 4 ngày một tuần hoặc ít hơn 4 tuần một năm) nên được điều trị phù hợp với bệnh và tiền sử bệnh, có thể dùng thuốc ngay khi hết triệu chứng, và sử dụng lại khi các triệu chứng tái diễn. Trường hợp viêm mũi dị ứng dai dẳng (thời gian có triệu chứng bệnh > 4

ngày một tuần hoặc nhiều hơn 4 tuần một năm), nên điều trị liên tục trong suốt thời gian có tiếp xúc với dị nguyên.

Đã có kinh nghiệm lâm sàng về việc sử dụng levocetirizine với liệu trình ít nhất 6 tháng. Đối với mày đay mạn tính và viêm mũi dị ứng mạn tính, có kinh nghiệm lâm sàng về việc sử dụng cetirizine (đồng phân racemic) cho đến 1 năm.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH:

Mẫn cảm với dược chất, với cetirizine, với hydroxyzine, với bất cứ dẫn xuất piperazine nào, hoặc với bất cứ thành phần tá dược nào của thuốc.

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

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC:

Nên thận trọng khi dùng thuốc lúc uống rượu (xem phần TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỶ CỦA THUỐC).

ZYLERA chứa methyl parahydroxybenzoate và propyl parahydroxybenzoate có thể gây các phản ứng dị ứng (có thể dị ứng chậm).

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

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

Phản ứng với các xét nghiệm dị ứng trên da bị ức chế bởi các kháng histamin và cần có thời gian thuốc hết tác dụng (3 ngày) trước khi thực hiện các xét nghiệm đó.

Ngứa có thể xảy ra khi ngưng levocetirizine thậm chí nếu các triệu chứng này không có trước khi bắt đầu điều trị. Các triệu chứng này có thể tự khỏi. Trong một số trường hợp, các triệu chứng có thể nặng và yêu cầu tái điều trị. Các triệu chứng này sẽ hết khi bắt đầu lại quá trình điều trị.

Trẻ em

Ngay cả khi có một số dữ liệu lâm sàng ở trẻ 6 tháng đến 12 tuổi (xem phần TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC, ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC và ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC), các dữ liệu này không đủ để hỗ trợ cho việc sử dụng levocetirizine cho sơ sinh và trẻ dưới 2 tuổi.

Sản phẩm chứa ít hơn 1 mmol natri (23 mg) trong mỗi ml, về cơ bản là không có chứa natri.

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

Phụ nữ có thai

Không có dữ liệu hoặc dữ liệu hạn chế (ít hơn 300 kết quả của phụ nữ có thai) về việc sử dụng levocetirizine cho phụ nữ mang thai. Tuy nhiên, đối với cetirizine, đồng phân racemic

của levocetirizine thì một dữ liệu nghiên cứu tương đối lớn (hơn 1000 kết quả của phụ nữ có thai) dùng cetirizine không gây độc tính hoặc ảnh hưởng đến thai kỳ. 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 của trẻ sơ sinh (xem phần DỮ LIỆU AN TOÀN TIỀN LÂM SÀNG).

Việc sử dụng levocetirizine có thể được xem xét trong thời kỳ mang thai, nếu thật sự cần thiết.

Phụ nữ cho con bú

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

Khả năng sinh sản

Không có sẵn dữ liệu lâm sàng cho levocetirizine.

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

Các thử nghiệm lâm sàng so sánh không cho thấy bằng chứng levocetirizine ở liều khuyến cáo làm giảm sự tỉnh táo, khả năng phản ứng, khả năng lái xe và sử dụng máy móc.

Tuy nhiên, một số bệnh nhân có thể gặp các triệu chứng như buồn ngủ, mệt mỏi và suy nhược khi đang điều trị với levocetirizine. Do đó, những bệnh nhân có ý định lái xe, tham gia vào các hoạt động mạo hiểm hoặc vận hành máy móc nên theo dõi phản ứng của cơ thể với thuốc.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG KỶ CỦA THUỐC

Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác

Các nghiên cứu tương tác thuốc của levocetirizine không được thực hiện (bao gồm cả tương tác với các thuốc làm tăng hoạt tính enzyme CYP3A4). Các nghiên cứu với hợp chất đồng phân racemic là cetirizine cho thấy kết hợp sử dụng với antipyrine, azithromycin, cimetidine, diazepam, erythromycin, glipizide, ketoconazole và pseudoephedrine không gây tương tác đáng kể trên lâm sàng. 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. Trong một nghiên cứu đa liều ritonavir (liều 600mg 2 lần mỗi ngày) và cetirizine (10mg mỗi ngày), mức độ phơi nhiễm với cetirizine tăng khoảng 40% trong khi sự phân phối của ritonavir thay đổi nhẹ (-11%) khi dùng đồng thời với cetirizine. Thức ăn không ảnh hưởng đến mức độ hấp thu của thuốc nhưng làm giảm tốc độ hấp thu.

Ở những bệnh nhân nhạy cảm, sử dụng đồng thời cetirizine hoặc levocetirizine với rượu

8-
TY
H
H
H
NA
NA

hoặc các chất ức chế thần kinh trung ương khác có thể gây giảm thêm sự tỉnh táo và suy giảm hoạt động.

Tương kỵ của thuốc

Do không có các nghiên cứu về tính tương kỵ của thuốc, không trộn lẫn thuốc này với các thuốc khác.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC

Dữ liệu thử nghiệm lâm sàng:

Người lớn và thanh thiếu niên trên 12 tuổi

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 tác dụng không mong muốn so với 11,3% trong nhóm sử dụng giả dược. 91,6% các tác dụng không mong muốn này ở mức độ nhẹ đến vừa.

Trong các nghiên cứu lâm sàng, 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 lâm sàng với levocetirizine gồm 935 bệnh nhân tham gia với liều hàng ngày là 5 mg. Tỷ lệ các tác dụng không mong muốn của thuốc được báo cáo ở tỷ lệ từ 1% trở lên (phổ biến: $\geq 1/100$ đến $< 1/10$) khi dùng levocetirizine 5 mg 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 hơn (ít gặp $\geq 1/1.000$ đến $< 1/100$) như suy nhược hoặc đau bụng đã được quan sát thấy.

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%).

Trẻ em

Trong 2 nghiên cứu lâm sàng có đối chứng và giả dược ở bệnh nhi từ 6 tháng đến 11 tháng tuổi và 1 tuổi đến dưới 6 tuổi trên 159 bệnh nhân dùng levocetirizine ở liều 1,25 mg/ngày trong 2 tuần và 1,25 mg x 2 lần/ngày. Tỷ lệ tác dụng không mong muốn của thuốc được báo cáo ở tỷ lệ 1% trở lên trên đối tượng bệnh nhân dùng levocetirizine hoặc giả dược.

	Giả dược (n=83)	Levocetirizine 5 mg (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 hệ thần kinh		
Buồn ngủ	2 (2,4%)	3 (1,9%)
Rối loạn tâm thần		
Rối loạn giấc ngủ	0	2 (1,3%)

Ở trẻ 6-12 tuổi, các nghiên cứu mù đôi có đối chứng với giả dược được thực hiện trên 243 trẻ dùng 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 của thuốc được báo cáo ở tỉ lệ 1% trở lên trên đối tượng bệnh nhân dùng levocetirizine hoặc giả dược.

	Giả dược (n=240)	Levocetirizine (n=243)
Đau đầu	5 (2,1%)	2 (0,8%)
Buồn ngủ	1 (0,4%)	7 (2,9%)

Như đã nêu trong phần **LIỀU DÙNG – CÁCH DÙNG** và **CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DÙNG THUỐC**, lưu ý rằng ngay cả khi có dữ liệu lâm sàng được trình bày trong phần này ở trẻ 6 tháng đến 12 tuổi nhưng vẫn không có đủ dữ liệu hỗ trợ việc sử dụng sản phẩm cho trẻ sơ sinh và trẻ dưới 2 tuổi.

Kinh nghiệm sau khi lưu hành

Các tác dụng không mong muốn từ kinh nghiệm sau khi lưu hành được phân loại theo tần suất và hệ thống cơ quan. Tần suất được xác định 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 rõ (không thể ước tính từ các dữ liệu hiện có).

- Rối loạn hệ miễn dịch:
Không rõ: Quá mẫn kể cả phản vệ.
- Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng:
Không rõ: Tăng cảm giác thèm ăn.
- Rối loạn tâm thần:
Không rõ: Hung hăng, kích động, ảo giác, trầm cảm, mất ngủ, ý định tự tử, ác mộng.
- Rối loạn hệ thần kinh:
Không rõ: Co giật, dị cảm, chóng mặt, ngất, run, rối loạn vị giác.
- Rối loạn tai và mê đạo:
Không rõ: Chóng mặt.
- Rối loạn về mắt:
Không rõ: Rối loạn thị giác, nhìn mờ, giảm thị lực.
- Rối loạn về tim:
Không rõ: Đánh trống ngực, nhịp tim nhanh.
- Rối loạn hệ hô hấp, lồng ngực và trung thất:
Không rõ: Khó thở.
- Rối loạn hệ tiêu hóa:
Không rõ: Buồn nôn, nôn, tiêu chảy.

- Rối loạn gan-mật:
Không rõ: Viêm gan.
- Rối loạn thận và tiết niệu:
Không rõ: Khó tiểu, bí tiểu.
- Rối loạn da và mô dưới da:
Không rõ: phù thần kinh mạch, hồng ban nhiễm sắc cố định, ngứa, phát ban, mày đay.
- Rối loạn hệ cơ xương và mô liên kết:
Không rõ: Đau cơ, đau khớp.
- Rối loạn toàn thân và tại chỗ:
Không rõ: Phù nề.
- Thăm khám:
Tăng cân, xét nghiệm chức năng gan bất thường.

Thuốc chứa methyl parahydroxybenzoate và propyl parahydroxybenzoate có thể gây các phản ứng dị ứng (có thể dị ứng chậm).

Mô tả các tác dụng không mong muốn chọn lọc:

Sau khi ngưng sử dụng levocetirizine, mẩn ngứa đã được báo cáo.

Thông báo cho bác sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Triệu chứng:

Ở người lớn, quá liều có thể gây ra ngủ gà. Ở trẻ em, lúc đầu là lo lắng và bồn chồn, sau đó là ngủ gà.

Điều trị:

Không có thuốc giải độc đặc hiệu với levocetirizine.

Trong trường hợp xảy ra quá liều, nên áp dụng điều trị hỗ trợ và điều trị triệu chứng. Cần nhắc rửa dạ dày ngay sau khi quá liều. Thẩm tách máu không có hiệu quả trong việc loại bỏ levocetirizine.

ĐẶC TÍNH DƯỢC LỰC HỌC

Nhóm dược lý trị liệu: thuốc kháng histamin toàn thân, dẫn xuất piperazine.

Mã ATC: R06A E09.

Cơ chế tác động:

Levocetirizine, chất đồng phân đối hình (R) của cetirizine, là thuốc đối kháng mạnh và chọn lọc với thụ thể H₁ ngoại vi.

Các nghiên cứu gắn kết cho thấy levocetirizine có ái lực cao với các thụ thể H₁ ở người (K_i=3,2 nmol/L). Levocetirizine có ái lực với thụ thể H₁ 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.

Sau khi dùng liều đơn, levocetirizine 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, levocetirizine có hoạt tính tương đương cetirizine, cả ở da và ở mũi.

Tác dụng dược lực học:

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

Trong một nghiên cứu so sánh hiệu quả của levocetirizine 5 mg, desloratadine 5 mg và giả dược trên bệnh nhân bị sẩn phù và hồng ban do histamin, kết quả cho thấy levocetirizine 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 desloratadine.

Trong thử nghiệm có đối chứng giả dược theo mô hình dùng buồng thử thách với dị nguyên, levocetirizine 5 mg khởi phát tác dụng kiểm soát triệu chứng gây ra do phản hoa sau 1 giờ dùng thuốc.

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 tế bào da và phổi. Một nghiên cứu *in vivo* thực nghiệm dược lực học trong cơ thể sống (kỹ thuật tạo nốt phỏng trên da) cho thấy ba hiệu quả ức chế chính của levocetirizine 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 sự phóng thích VCAM-1, điều hòa tính thấm mao mạch và giảm sự thu hút bạch cầu ái toan.

Hiệu quả và độ an toàn

Hiệu quả và độ an toàn của levocetirizine đã được chứng minh trong một số thử nghiệm lâm sàng mù đôi, đối chứng với giả dược ở bệnh nhân người lớn viêm mũi dị ứng theo mùa, viêm mũi dị ứng quanh năm hoặc viêm mũi dị ứng dai dẳng. Trong một số nghiên cứu, levocetirizine cũng 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 điều trị với levocetirizine) viêm mũi dị ứng dai dẳng (triệu chứng xảy ra 4 ngày trong tuần trong ít nhất 4 tuần liên tiếp) nhạy cảm với mạt bụi nhà và phấn cỏ cho thấy levocetirizine 5 mg có hiệu quả 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 thời gian nghiên cứu, mà không có bất kỳ sự giảm

341
ÔNG
TNI
SQC
U.
VIỆT
VGM

nhanh đáp ứng với các liều thuốc kế tiếp. Trong suốt thời gian nghiên cứu, levocetirizine cải thiện đáng kể chất lượng cuộc sống của bệnh nhân.

Trong một thử nghiệm lâm sàng đối chứng giả dược gồm 166 bệnh nhân mắc bệnh mày đay mạn tính vô căn, có 85 bệnh nhân được điều trị với giả dược và 81 bệnh nhân dùng levocetirizine 5 mg một lần một ngày trong vòng 6 tuần. So với giả dược, điều trị bằng levocetirizine làm giảm đáng kể mức độ ngứa sau 1 tuần đầu điều trị và trong suốt quá trình điều trị. Levocetirizine 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 mạn tính vô căn đã được nghiên cứu như là kiểu mẫu cho các tình trạng mày đay. Do sự giải phóng histamin là nguyên nhân của các bệnh mày đay, levocetirizine được mong đợi là đem lại hiệu quả giảm triệu chứng các loại mày đay khác, ngoài mày đay mạn tính vô căn.

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

Trẻ em

Hai nghiên cứu lâm sàng đối chứng với giả dược về hiệu quả và tính an toàn của levocetirizine viên nén đối với trẻ em đã được thực hiện trên các bệnh nhi từ 6 đến 12 tuổi mắc viêm mũi dị ứng theo mùa và viêm mũi dị ứng quanh năm. Trong cả 2 nghiên cứu, levocetirizine cải thiện đáng kể triệu chứng bệnh 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 levocetirizine 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 mạn tính vô căn được điều trị bằng levocetirizine 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 mạn tính vô căn được điều trị bằng levocetirizine 1,25 mg x 1 lần/ngày trong 2 tuần
- Một thử nghiệm lâm sàng dài hạn (18 tháng) trên 255 đối tượng dị ứng điều trị bằng levocetirizine từ 12 đến 24 tháng.

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

ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC

Dược động học của levocetirizine là tuyến tính, không phụ thuộc liều và thời gian và ít có sự thay đổi giữa các cá thể. Đặc tính 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. Ở người lớn, 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 tương ứng với khi uống liều đơn và lặp lại với liều 5 mg x 1 lần/ngày. Mức độ hấp thu của thuốc không phụ thuộc liều và không bị ảnh hưởng bởi thức ăn, nhưng nồng độ đỉnh đạt được lại bị giảm và chậm hơn.

Phân bố

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

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 hoá của levocetirizine ở người ít hơn 14% của liều dùng vì vậy sự khác biệt do đa hình thái di truyền hay khi dùng đồng thời với các thuốc ức chế enzyme được cho là không đáng kể. Con đường chuyển hoá bao gồm oxy hoá nhân thơm, dealkyl hoá gốc N và gốc O và liên hợp với taurin. Con đường dealkyl hoá chủ yếu qua trung gian CYP 3A4 trong khi con đường oxy hoá nhân thơm thường liên quan đến nhiều đồng phân enzyme CYP và/hoặc các đồng phân enzyme CYP chưa xác định. Levocetirizine không tác động lên hoạt tính 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 chuyển hoá thấp và không có tiềm năng ức chế chuyển hoá, 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. Thời gian bán thải ngắn hơn ở trẻ nhỏ.

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

Các đối tượng bệnh nhân đặc biệt

Suy thận

Tổng độ thanh thải biểu kiến của levocetirizine tương quan với độ thanh thải của creatinin. Vì thế phải khuyến nghị điều chỉnh khoảng cách giữa các liều dùng của levocetirizine, dựa trên độ thanh thải creatinin ở bệnh nhân suy thận mức độ vừa 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 thải loại trong suốt quá trình 4 giờ thẩm tách máu chuẩn là < 10%.

Trẻ em

Dữ liệu từ nghiên cứu dược động học trên 14 trẻ em từ 6 đến 11 tuổi cân nặng trong khoảng từ 20 đến 40 kg uống liều đơn 5 mg levocetirizine cho thấy các giá trị C_{max} và AUC lớn hơn khoảng 2 lần so với ở đối tượng người lớn khỏe mạnh trong một nghiên cứu so sánh chéo. C_{max} trung bình là 450 ng/mL đạt được ở thời gian trung bình là 1,2 giờ, tổng độ thanh thải toàn thân chuẩn hóa theo cân nặng lớn hơn 30% và thời gian bán thải ngắn hơn 24% ở nhóm bệnh nhi so với ở người lớn. Chưa có các nghiên cứu dược động học chuyên biệt được tiến hành trên trẻ dưới 6 tuổi. Phân tích dược động học hồi cứu theo nhóm tuổi 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 hay đa liều levocetirizine trong khoảng từ 1,25 mg đến 30 mg. Dữ liệu từ phân tích này cho thấy dùng 1,25 mg một lần mỗi ngày cho trẻ em 6 tháng đến 5 tuổi, thì ước tính nồng độ trong huyết tương tương tự như ở người lớn dùng 5 mg một lần mỗi ngày.

Bệnh nhân cao tuổi

Dữ liệu dược động học ở bệnh nhân cao tuổi còn hạn chế. Sau khi dùng liều uống lặp lại một lần mỗi ngày trong 6 ngày (30 mg levocetirizine) ở 9 đối tượng cao tuổi (65 đến 74 tuổi), tổng độ thanh thải toàn thân thấp hơn xấp xỉ 33% so với ở người lớn trẻ tuổi hơn. Dữ liệu cho thấy phân bố cetirizine dạng đồng phân racemic phụ thuộc vào chức năng thận hơn là phụ thuộc vào tuổi. Phát hiện này cũng được áp dụng với levocetirizine, vì levocetirizine và cetirizine đều thải trừ chủ yếu qua nước tiểu. Do đó, nên chỉnh liều levocetirizine theo chức năng thận ở bệnh nhân cao tuổi.

Giới tính

Ảnh hưởng của giới tính trên dược động học đã được đánh giá cho 77 bệnh nhân (40 nam, 37 nữ). Thời gian bán thải hơi ngắn hơn ở nữ ($7,08 \pm 1,72$ giờ) so với ở nam giới ($8,62 \pm 1,84$ giờ); tuy nhiên, độ thanh thải toàn thân dùng qua đường uống điều chỉnh theo trọng lượng cơ thể ở nữ ($0,67 \pm 0,16$ mL/phút/kg) dường như gần giống nam giới ($0,59 \pm 0,12$ mL/phút/kg). Các liều hàng ngày và khoảng cách giữa các liều giống nhau có thể dùng cho nam và nữ có chức năng thận bình thường.

Chủng tộc

Chưa nghiên cứu ảnh hưởng của chủng tộc đối với levocetirizine. Do levocetirizine chủ yếu thải trừ qua thận và không có khác biệt quan trọng về chủng tộc đối với độ thanh thải creatinin, đặc tính dược động học của levocetirizine không được cho là có sự khác biệt giữa các chủng tộc. Chưa quan sát thấy sự khác biệt có liên quan đến chủng tộc đối với động học của cetirizine dạng racemic.

Suy gan

Dược động học của levocetirizine ở bệnh nhân suy gan vẫn chưa được thử nghiệm. Bệnh nhân mắc bệnh gan mạn tính (bệnh tế bào gan, ứ mật và xơ gan do mật) dùng 10 hoặc 20 mg cetirizine hợp chất racemic dưới dạng liều đơn có thời gian bán thải tăng 50% cùng với độ thanh thải giảm 40% so với các đối tượng khỏe mạnh.

Mối liên hệ giữa dược động học và dược lực học:

Tác động trên phản ứng da gây ra do histamin là không liên quan đến nồng độ thuốc trong huyết tương.

DỮ LIỆU AN TOÀN TIỀN LÂM SÀNG

Dữ liệu tiền lâm sàng cho thấy không có nguy cơ có hại cho người dựa trên các nghiên cứu thông thường về an toàn dược lý, độc tính liều lặp lại, đột biến, khả năng gây ung thư độc tính trên sinh sản.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 1 lọ 10 ml.

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

Bảo quản:

Bảo quản trong bao bì gốc ở nhiệt độ dưới 30°C.

Hạn dùng:

24 tháng kể từ ngày sản xuất.

Sau khi mở lọ, dùng trong vòng 3 tháng.

Tiêu chuẩn chất lượng:

Nhà sản xuất.

TÊN, ĐỊA CHỈ CỦA CƠ SỞ SẢN XUẤT THUỐC

Sản xuất bởi: PJSC "Technolog".

Địa chỉ: Building 8, Stara Prorizna Str., Uman city, Cherkasy region, 20300, Ukraine (Ucraina).

