

Инструкция
по медицинскому применению лекарственного средства
(информация для специалистов)

РАНОЗИН

Торговое название

Ранозин

Международное непатентованное название

Levocetirizine

Форма выпуска

Таблетки, покрытые оболочкой

Состав

Одна таблетка содержит:

активное вещество: левоцетиризина дигидрохлорид – 5 мг;

вспомогательные вещества: лактоза моногидрат, целлюлоза микрокристаллическая, кремния диоксид коллоидный безводный, магния стеарат, вода очищенная;

оболочка: гипромеллоза, титана диоксид (Е 171), макрогол/ПЭГ 400, полисорбат 80.

Описание

Таблетки, покрытые плёночной оболочкой, с риской, круглые, двояковыпуклые, белого цвета, с гравировкой «161» с одной стороны, и «Н» с другой стороны. Риска предназначена для разламывания с целью облегчения глотания, а не для разделения на равные дозы.

Фармакотерапевтическая группа

Антигистаминные лекарственные средства системного действия. Производные пиперазина

Код АТС: R06AE09

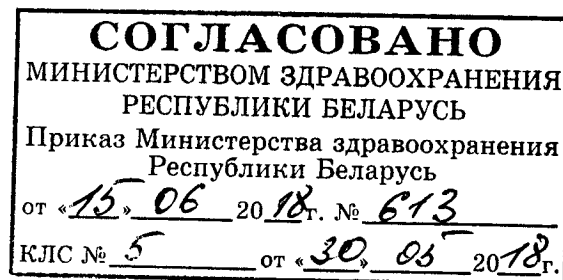
Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Исследования связывания показали, что левоцетиризин имеет высокое сродство к H_1 -рецепторам человека ($K_i=3,2$ нмоль/л). Аффинность левоцетиризина в 2 раза выше, чем у цетиризина ($K_i=6,3$ нмоль/л). Левоцетиризин освобождает H_1 -рецепторы с периодом полувыведения 115 ± 38 минут. Через 4 и 24 часа после однократного применения левоцетиризина насыщение рецепторов соответственно составляет 90% и 57%.

Фармакодинамическая активность левоцетиризина изучалась в ряде рандомизированных исследований с контролем плацебо:

- при сравнении эффекта 5 мг левоцетиризина и плацебо на вызванные гистамином «отек и покраснение кожи» было установлено, что левоцетиризин значительно тормозил развитие этой кожной реакции. При применении левоцетиризина и плацебо AUC (0-24 ч) в пораженных участках кожи составляла 281,9 и 1255,8 мм²/час ($p<0,001$);
- в сравнительном исследовании эффекта левоцетиризина 5 мг и плацебо на температуру кожи носа, измерявшейся с помощью термографии лица после назального тестирования гистамином, повышение температуры через 2 часа и 24 часа после применения левоцетиризина были на 0,28°C и 0,32°C ниже, чем повышение температуры в группе плацебо;
- в плацебо-контролируемом исследовании с применением камеры для изучения аллергенов было показано, что через 1 час после применения левоцетиризина 5 мг лекарственное средство уменьшало симптомы, вызванные пылью растений;



- левоцетиризин не влиял на интервал QT на ЭКГ.

Механизм действия

Левецетиризин является антигистаминным лекарственным средством с антиаллергическими свойствами. Левецетиризин - (R) энантиомер цетиризина - является сильным избирательным антагонистом периферических H_1 -рецепторов с минимальным сродством к другим рецепторам, то есть лекарственное средство практически не обладает антихолинэргическим или антисеротонинэргическим эффектом.

Клиническая эффективность и безопасность

В двух исследованиях фармакодинамики у 42 здоровых добровольцев сравнивали антигистаминную активность энантиомеров левецетиризина и *icb28'557*, а также рацемата цетиризина на индуцированные гистамином кожные и назальные реакции с целью выявления наиболее эффективного энантиомера с антигистаминными свойствами и сопоставления его терапевтической активности с активностью цетиризина. Результаты фармакодинамических исследований показали, что левецетиризин является фармакологически активным компонентом (эвтомером) рацемата цетиризина, антигистаминная активность последнего обусловлена энантиомером левецетиризина.

Результаты показали, что при половинной дозе активность левецетиризина сравнима с активностью цетиризина. Эти результаты послужили основанием возможности перенесения результатов исследований, проведенных с цетиризином на левецетиризин (исследования сопоставимости "bridging").

1686 пациентов участвовали в клинических испытаниях фазы II и III. 986 из них получали левецетиризин в дозах от 2,5 мг до 10 мг. Клиническая эффективность левецетиризина при лечении сезонного аллергического ринита изучалась в исследовании по подбору доз с участием 350 пациентов и в исследованиях типа "bridging" с участием 637 пациентов.

Исследование по подбору доз показывает оптимальное соотношение польза/риск для дозы 5 мг левецетиризина в день.

В исследовании типа "bridging" было показано, что, несмотря на несколько более низкую тенденцию клинической эффективности, левецетиризин в дозе 5 мг и цетиризин в дозе 10 мг были статистически значимо эквивалентными в лечении сезонного аллергического ринита (что определялось как 90% доверительный интервал в пределах от 80 до 125% эффективности цетиризина).

Так как в исследованиях типа "bridging" изучались фармакодинамические и фармакокинетические параметры, а также терапевтическая эффективность самого важного показания, то результаты для остальных показаний (круглогодичный аллергический ринит и хроническая крапивница) были основаны на результатах исследований цетиризина, что было подтверждено наблюдаемой тенденцией эффективности лечения круглогодичного ринита по результатам исследования по подбору доз левецетиризина.

Эффективность и безопасность левецетиризина были непосредственно продемонстрированы в нескольких двойных слепых плацебо-контролируемых клинических испытаниях с участием взрослых пациентов, страдающих сезонным аллергическим ринитом, круглогодичным аллергическим ринитом и персистирующим ринитом. В некоторых исследованиях было показано, что левецетиризин вызывал значимое улучшение симптомов аллергического ринита и заложенности носа.

В 6-месячном клиническом исследовании с участием 551 взрослого пациента, страдающего круглогодичным аллергическим ринитом (наличие симптомов на протяжении не менее 4 дней в неделю в течение не менее 4 недель подряд), сенсibilизированных к клещам домашней пыли и пыльце трав, было показано, что левецетиризин в дозе 5 мг обладал клинически и статистически достоверным преимуществом в сравнении с плацебо в отношении симптомов аллергического ринита (чихание, выделения из носа, заложенность носа, зуд в носу или в глазах) на всем протяжении исследования без признаков тахифилаксии. На всем протяжении исследования левецетиризин клинически и статистически улучшал качество жизни пациентов.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства Здравоохранения
Республики Беларусь

В двух плацебо-контролируемых клинических исследованиях эффективности и безопасности применения таблеток левоцетиризина в педиатрии исследовались дети в возрасте 6-12 лет, страдающие сезонным и персистирующим ринитом. В обоих исследованиях левоцетиризин значительно улучшал симптомы заболевания и качество жизни пациентов.

В одно клиническое исследование с контролем плацебо было включено 166 пациентов, страдающих идиопатической крапивницей. 85 пациентов получали плацебо, а 81 - 5 мг левоцетиризина один раз в сутки на протяжении 6 недель. По сравнению с плацебо, левоцетиризин значимо понижал тяжесть зуда, начиная с первой недели и на протяжении всего периода лечения.

Фармакокинетическая/фармакодинамическая зависимость

Эффект левоцетиризина на гистамин-индуцированную кожную реакцию не зависит от его концентрации в плазме.

Фармакокинетика

Всасывание и распределение

Фармакокинетические параметры левоцетиризина меняются линейно и практически не отличаются от фармакокинетики цетиризина. Лекарственное средство быстро всасывается при приеме внутрь, прием пищи не влияет на полноту всасывания, хотя скорость ее снижается. Максимальная концентрация в сыворотке достигается через 0,9 часа после однократного приема внутрь терапевтической дозы и составляет 270 нг/мл. Объем распределения составляет 0,4 л/кг. Левоцетиризин на 90% связывается с белками плазмы.

Метаболизм и выведение

Биодоступность достигает 100%. У человека менее 14% введенной дозы левоцетиризина подвергается метаболической трансформации, в связи с чем считается, что различия, связанные с генетическим полиморфизмом или сопутствующим приемом ингибиторов ферментов, являются незначительными. К путям метаболизма относятся окисление ароматического кольца, N- и O-деалкилирование, конъюгация с таурином. Деалкилирование в основном опосредовано CYP 3A4, а в окислении ароматического кольца участвуют многие и/или неидентифицированные изоформы CYP. Левоцетиризин не влияет на активности изоферментов CYP 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 и 3A4 при концентрациях, значительно превышающих пиковые концентрации, достижимые после приема внутрь 5 мг. Благодаря малой степени метаболизма и отсутствию возможного подавления метаболизма, взаимодействие левоцетиризина с другими веществами маловероятно.

Период полувыведения составляет $7,9 \pm 1,9$ часов. Общий средний клиренс из организма составляет 0,63 мл/мин/кг. Полностью выводится из организма за 96 часов. Основной путь экскреции левоцетиризина и его метаболитов - через почки с мочой; таким путем выводится в среднем 85,4% дозы. Экскреция с калом составляет всего лишь 12,9% дозы. Левоцетиризин выделяется при помощи как клубочковой фильтрации, так и активной канальцевой секреции.

Отдельные группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

Полный клиренс левоцетиризина коррелирует с клиренсом креатинина. Поэтому рекомендуется уточнять интервалы между приемами левоцетиризина на основании клиренса креатинина у пациентов с умеренным или выраженным нарушением функции почек. В анурической стадии почечных заболеваний общий клиренс из всего организма снижается примерно на 80% по сравнению со здоровыми испытуемыми. При стандартной процедуре 4-часового гемодиализа выводится менее чем 10% левоцетиризина.

Дети

Данные исследования фармакокинетики у 14 детей в возрасте от 6 до 11 лет с массой тела от 20 до 40 кг при приеме однократной дозы 5 мг левоцетиризина показали, что C_{max} и значение AUC примерно в 2 раза больше, чем при исследовании у взрослых в сравнительном перекрестном испытании. Среднее значение C_{max} составило 450 нг/мл в течение в

среднем за 1,2 часа, общий клиренс 30 % и больше, при этом период полувыведения у детей был на 24 % короче чем у взрослых. Исследования фармакокинетики у детей в возрасте до 6 лет не проводились. Ретроспективный анализ фармакокинетики был проведен по результатам исследования с участием 324 пациентов (181 ребенок в возрасте от 1 года до 5 лет, 18 детей от 6 до 11 лет, 124 взрослых от 18 до 55 лет), которые получали левоцетиризин однократно или многократно от 1,25 до 30 мг. Полученные данные показали, что концентрация в плазме у детей в возрасте от 6 месяцев до 5 лет при приеме 1,25 мг левоцетиризина один раз в день такая же, как и у взрослых, получавших 5 мг левоцетиризина один раз в день.

Пожилые пациенты

Фармакокинетические данные у пациентов пожилого возраста ограничены. После однократного ежедневного повторного приема внутрь 30 мг левоцетиризина в течение 6 дней у 9 пожилых пациентов (в возрасте 65-74 лет), общий клиренс был приблизительно на 33 % ниже, чем у молодых людей. Показано, что распределение рацемического цетиризина больше зависит от функции почек, чем от возраста. Это наблюдение также применимо и к левоцетиризину, так как и левоцетиризин, и цетиризин преимущественно выводятся с мочой. Следовательно, у пожилых пациентов дозу левоцетиризина необходимо регулировать в соответствии с почечной функцией.

Нарушение функции печени

Фармакокинетика левоцетиризина у испытуемых с нарушением функции печени не исследовалась. У пациентов с хроническими заболеваниями печени (гепатоцеллюлярный, холестатический и билиарный цирроз печени), принимавших 10 или 20 мг рацемического компонента цетиризина в виде однократной дозы, наблюдалось 50 % увеличение периода полу выведения препарата, наряду с 40 % уменьшением клиренса, по сравнению со здоровыми испытуемыми.

Данные доклинической безопасности

Доклинические исследования по безопасности, фармакологии, хронической токсичности, генотоксичности, канцерогенности и репродуктивной токсичности не указывают на какую-либо особую опасность для человека.

У собак, получавших орально левоцетиризин в течение трех месяцев, не наблюдалось никаких изменений в интервале QT. Внутривенное введение высоких доз левоцетиризина у собак не влияло на продолжительность и распределение однофазного потенциала действия внутри миокарда желудочков или на интервал QT и не приводило ни к аритмии, ни к «torsades de pointes».

Показания для применения

У взрослых и детей старше 6 лет для лечения следующих заболеваний:

- аллергический ринит, сезонный, круглогодичный или персистирующий (сенная лихорадка, поллиноз);
- аллергический конъюнктивит;
- хроническая идиопатическая крапивница.

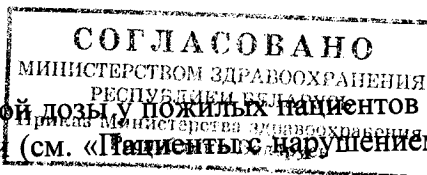
У детей в возрасте до 6 лет для лечения сезонного аллергического ринита левоцетиризин рекомендуется в форме капель.

Способ применения и дозы

Применяется внутрь с пищей или натошак, запивая небольшим количеством воды, не разжевывая.

Дети в возрасте от 6 до 12 лет: рекомендуемая суточная доза – 5 мг (1 таблетка должна быть разделена на 2 приема).

Взрослые и подростки старше 12 лет: суточная доза - 5 мг (1 таблетка).



Пожилые пациенты: рекомендуется корректировка суточной дозы у пожилых пациентов с нарушением функции почек умеренной и тяжелой степени (см. «Пациенты с нарушением функции почек»).

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

Частоту дозирования следует устанавливать индивидуально в соответствии с функцией почек. В приведенной ниже таблице указаны необходимые изменения дозы. Для использования этой таблицы следует оценить клиренс креатинина пациента (КК) в мл/мин. После определения уровня креатинина сыворотки крови (мг/дл) значение КК (мл/мин) можно оценить по следующей формуле:

$$КК = \frac{[140 - \text{возраст (годы)}] \times \text{масса тела (кг)}}{72 \times \text{креатинин сыворотки (мг/дл)}} (\times 0,85 \text{ для женщин})$$

Коррекция дозы для пациентов с нарушением функции почек:

Группа	Клиренс креатинина, мл/мин	Доза и частота приема
Нормальная функция почек	≥80	5 мг 1 раз в сутки
Легкое нарушение функции почек	50-79	5 мг 1 раз в сутки
Умеренное нарушение функции почек	30-49	5 мг 1 раз в 2 суток
Тяжелое нарушение функции почек	10-29	5 мг 1 раз каждые 3 суток
Конечная стадия заболевания почек – пациенты на диализе	<10	Противопоказано

Дети с нарушением функции почек

Дозу следует устанавливать индивидуально, учитывая клиренс креатинина и массу тела пациента. Отсутствуют специфические данные, касающиеся детей с нарушением функции почек.

Пациенты с нарушениями функции печени

При назначении лекарственного средства пациентам с нарушением функции печени каких-либо изменений дозы не требуется. Пациентам с сочетанным нарушением функции печени и почек рекомендуется уточнение дозы (см. «Пациенты с нарушением функции почек»).

Продолжительность приема лекарственного средства

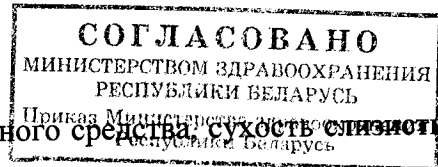
При интермиттирующем аллергическом рините (наличие симптомов на протяжении менее 4 дней в неделю в течение менее 4 недель подряд) продолжительность курса лечения зависит от вида, длительности и симптомов. После исчезновения симптомов лечение можно прекратить и возобновить при их повторном появлении.

При персистирующем аллергическом рините (с длительностью симптомов на протяжении более 4 дней в неделю в течение более 4 недель) рекомендуется постоянное лечение, пока пациент имеет контакт с аллергенами. В настоящее время имеется клинический опыт применения левоцетиризина в форме таблеток на протяжении 6 месяцев у взрослых с персистирующим аллергическим ринитом.

Побочное действие

Нежелательные реакции перечислены ниже в соответствии с классификацией по основным системам и органам и по частоте возникновения. Используемые показатели частоты: очень часто (≥1/10); часто (<1/10 и ≥1/100); нечасто (<1/100 и ≥1/1000); редко (<1/1000 и ≥1/10000); очень редко (<1/10000); частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Данные клинических испытаний



Частота неизвестна: отеки, неэффективность лекарственного средства, сухость слизистых оболочек, увеличение массы тела.

Влияние на результаты лабораторных и инструментальных исследований

Частота неизвестна: перекрестная реактивность, изменения функциональных печеночных тестов.

Данные по безопасности на основании постмаркетингового мониторинга исходного вещества - цетиризина

Поступали сообщения о следующих побочных эффектах:

Редко (<1/1000 и \geq 1/10000)

Мягко выраженные и проходящие побочные эффекты, такие как усталость, трудности с концентрацией внимания, сонливость, головная боль, головокружение (вертиго), возбуждение, сухость во рту и желудочно-кишечные расстройства (например, запоры).

В некоторых случаях наблюдались реакции гиперчувствительности, сопровождающиеся кожными реакциями и ангионевротическим отеком. В единичных случаях поступали сообщения о развитии судорог, реакции светочувствительности, повреждений печени, анафилактическом шоке, недостаточности кровообращения, глухоте, недомогании, зуде, васкулите, нарушениях зрения и кошмарных сновидениях.

Сообщения о нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза-риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях и неэффективности лекарственных препаратов.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к любому из компонентов лекарственного средства или производным пиперазина. Тяжелая форма хронической почечной недостаточности (клиренс креатина менее 10 мл/мин). Детский возраст (до 6 лет).

Лекарственное средство не следует применять у пациентов с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы (типа Лаппа) или с синдромом нарушения всасывания глюкозы-галактозы.

Передозировка

Симптомы

Может сопровождаться признаками интоксикации в виде сонливости, у детей передозировка лекарственным средством может сопровождаться беспокойством и повышенной раздражительностью, за которыми следует сонливость.

Лечение

При появлении симптомов передозировки (особенно у детей) прием лекарственного средства следует прекратить, необходимо промывание желудка, прием активированного угля, симптоматическая терапия. Специфического антидота нет. Гемодиализ не эффективен.

Меры предосторожности

Назначение лекарственного средства детям в возрасте до 6 лет не рекомендуется, так как данная лекарственная форма не позволяет соответствующим образом уточнить дозу. Детям в возрасте 2-6 лет левоцетиризин рекомендуется применять в лекарственной форме, предназначенной для детей.

Левоцетиризин не рекомендуется младенцам и детям до 2-х лет, в связи с недостаточностью данных о применении.

У пациентов с нарушением функции почек доза должна быть соответствующим образом скорректирована.

Одновременный прием с алкоголем требует осторожности, так как это может вызывать повышенную сонливость.

Особую осторожность следует проявлять у пациентов с факторами, предрасполагающими к задержке мочи (например, травмы спинного мозга или гиперплазии предстательной железы), так как левоцетиризин может увеличить риск задержки мочи.

Рекомендуется соблюдать осторожность у пациентов с эпилепсией и у лиц с тенденцией к развитию судорожного приступа, так как левоцетиризин может увеличить риск приступа. Таблетки содержат лактозу. Пациенты с редкими наследственными проблемами непереносимости галактозы, дефицитом лактазы Лаппа или синдромом мальабсорбции глюкозы-галактозы не должны принимать лекарственное средство.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Исследований взаимодействий левоцетиризина с другими лекарственными средствами проведено не было. Исследования взаимодействий рацемического вещества цетиризина не выявили клинически значимых нежелательных взаимодействий (с псевдоэфедрином, циметидином, кетоканазолом, эритромицином, азитромицином, глипизидом и диазепамом). Небольшое снижение клиренса цетиризина (16 %) наблюдалось после многократного введения теофиллина (по 400 мг один раз в день) и цетиризина в разных дозах. В то же время выведение теофиллина не изменялось при одновременном введении цетиризина.

В исследовании с повторными дозами ритонавира (600 мг два раза в сутки) и цетиризина (10 мг/сутки) было показано, что экспозиция цетиризина повышается примерно на 40 %, а экспозиция ритонавира незначительно изменялась (-11 %) при совместном применении с цетиризином. Степень всасывания левоцетиризина не снижается в присутствии пищи, но скорость всасывания снижается.

После окончания лечения уровень левоцетиризина в плазме крови понижается с периодом полувыведения около 8 часов. Аллергические пробы можно вновь проводить спустя три дня после отмены лекарственного средства.

Одновременное применение левоцетиризина с алкоголем или другими средствами, тормозящими функцию центральной нервной системы, может привести к сонливости, снижению концентрации внимания и производительности труда, хотя не было доказано, что рацемат цетиризина потенцирует действие алкоголя (при содержании алкоголя в крови 0,5 г/л).

Применение в период беременности и лактации

Беременность

Данные клинических исследований левоцетиризина при беременности отсутствуют. Исследования, проведенные на животных, не выявили прямого или опосредованного токсического эффекта на течение беременности, развитие эмбриона или плода. Потенциальный риск для человека неизвестен. Следует соблюдать осторожность при назначении этого лекарственного средства беременным женщинам.

Лактация

Левоцетиризин не следует принимать в период грудного вскармливания, поскольку предполагается, что он может выделяться в грудное молоко.

Влияние на способность управлять автомобилем и работу с движущимися механизмами

Левоцетиризин может вызывать повышенную сонливость, следовательно, может оказывать влияние на способность управлять транспортными средствами или потенциально опасными механизмами.

Упаковка

По 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из фольги алюминиевой и комбинированного материала из пленки ПВХ, фольги алюминиевой, пленки полиамидной.

По 30 таблеток во флакон из полиэтилена высокой плотности, запаянный фольгой алюминиевой, укупленный пластиковой крышкой с защитой от детей.

По 1, 2, 3 контурной ячейковой упаковке или 1 флакон вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

Условия хранения

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25°C.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года. Препарат не должен применяться по истечении срока годности.

Условия отпуска

Без рецепта врача.

Информация о производителе (заявителе)

Произведено и расфасовано

Hetero Labs Limited, Unit-III,

22-110, I.D.A., Jeedimetla, Hyderabad, Telangana State, Индия

Упаковано

ООО «БЕЛАЛЕК», Республика Беларусь

222163 г. Жодино, ул. Советская, 9

тел.: +375447777701

e-mail: info@belalek.by